

THESE

POUR LE

15

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

TEBOUL, GERARD

Ancien Externe des Hopitaux de Paris

né le 6 Avril 1932 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

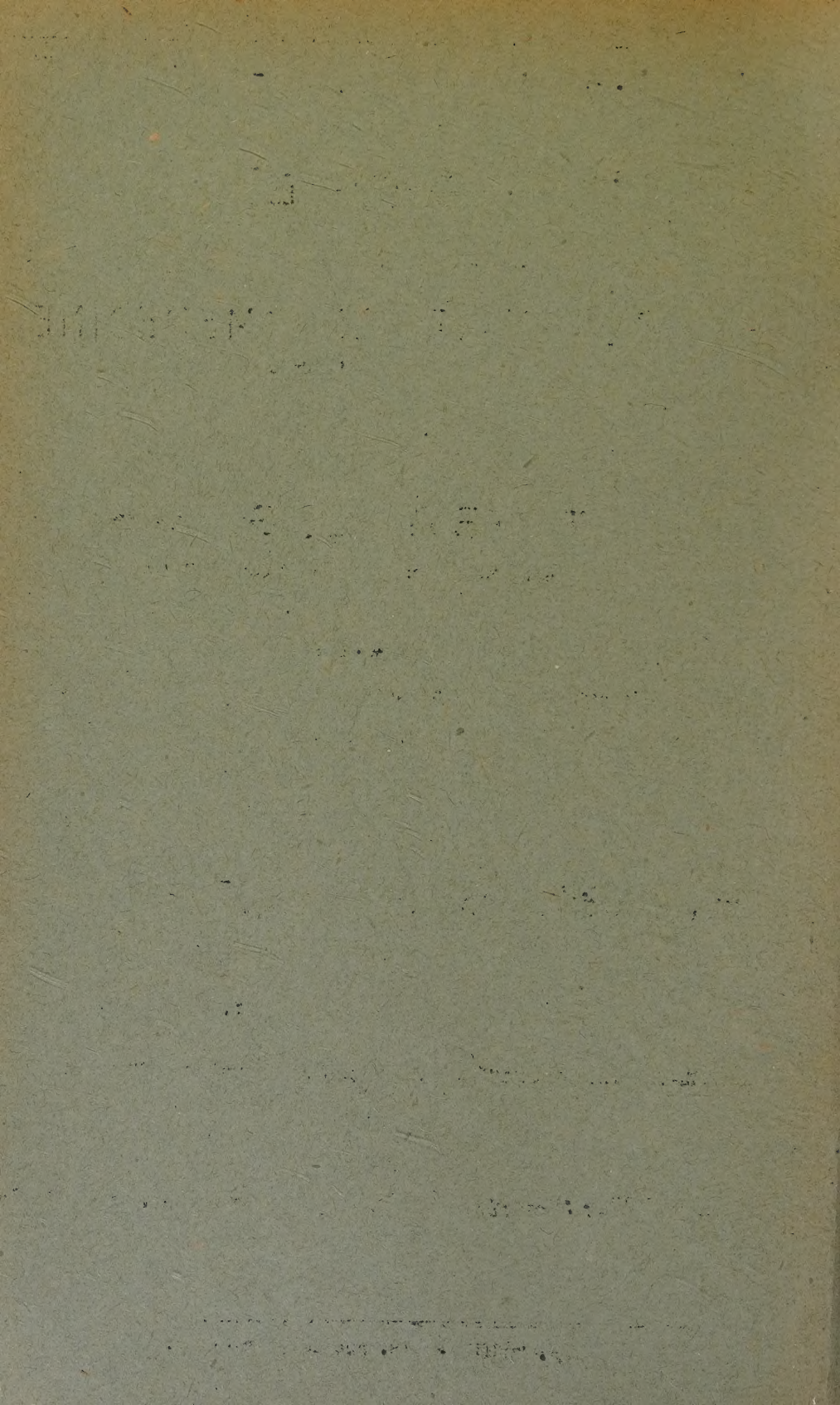
19

LE

PANHYPOPITUITARISME PREPUBERTAIRE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. BERNARD



THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

TEBOUL, GERARD

Ancien Externe des Hopitaux de Paris

né le 6 Avril 1932 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

19

LE

PANHYPOPITUITARISME PREPUBERTAIRE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION



PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. BERNARD

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (Et.),
 CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.),
 GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LAROCHE (G.), SAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.), LEVY-SOAL (E.), LHERMITTE (J.),
 LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.),
 MONOD (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHEL (Ch.), STROHL (A.), TANON (L.)
 VELTER (E.)

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS :

Anatomie		MM.
Anatomie pathologique		CORDIER (G.)
Anesthésiologie		DELARUE (A.)
Bactériologie		BAUMANN (J.)
Biochimie médicale		FASQUELLE (R.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		JAYLE (M.F.)
Biologie médicale		CHAILLEY-BERT (P.)
Cancérologie médicale et sociale		FAUVERT (R.)
Clinique carcinologique		BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie		REDON (H.)
		MOUQUIN (M.)
	(Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	)Cochin	QUENU (J.)
	(Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
	)Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurg. réparatrice et orthopédique		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		de GAUDART d'ALLAINES (F.)
Clinique de Chirurg. Infantile et orthopédie		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale		LAMY (M.)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
	(Bichat	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	) Broussais	de GENNES (L.)
	(Cochin	MOREAU (R.)
	) Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Clinique médicale d'Hydro-climatologie thérap.		DEBRAY (C.)

Clinique médicale propédeutique
 Clinique médico-sociale du diabète sucré et
 des maladies de la nutrition
 Clinique de neuro-chirurgie

PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)

(Baudeloque
) Port-Royal
 (Tarnier

BOULIN (R.)
 PETIT-DUTAILLIS (D.)
 LACOMME (M.)
 VARANGOT (J.)
 LANTUEJOUL (P.)
 RENARD (G.)
 AUBIN (A.)
 MARIE (J.)
 BERNARD (E.)
 MICHAUX (L.)
 LELONG (M.)
 COSTE (F.)
 DECHAUME (M.)
 SENEQUE (J.)
 LEMAIRE (A.)
 FEY (B.)

Clinique ophtalmologique
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique de pédiatrie sociale
 Clinique de pneumo-phthisiologie
 Clinique psychiatrique infantile
 Clinique de puériculture
 Clinique rhumatologique médicale et sociale
 Clinique stomatologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique urologique
 Electrophysiologie médicale

DJOURNO (A.)
 GIROUD (A.)
 SOULIÉ (P.)
 VERNE (J.)
 TURPIN (R.)
 JOANNON (C.)
 PIEDELIEVRE (R.)
 DESOILLE (H.)
 GALLIARD (H.)
 COUVELAIRE (R.)
 LAVIER (G.)
 LENEGRE (J.)

(chaire à titre personnel)

Embryologie
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Histologie
 Hygiène et clinique de la première enfance
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Médecine du Travail
 Parasitologie
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie humorale et immunologie expérimentale

MERKLEN (F.)
 DECOURT (J.)
 GARCIN (J.)
 CHEYMOL (J.)
 BINET (L.)
 DOGNON (A.)
 DESGREZ (H.)
 PATEL (J.)
 BROUET (G.)

(chaire à titre personnel)

Pathologie médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie et matière médicale
 Physiologie
 Physique médicale
 Radiologie médicale
 Technique chirurgicale
 Thérapeutique

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES.

MM.

(DELMAS (A.) pr.s.ch.
) CABROL (C.)
 (DEBEYRE (J.)
) OLIVIER (G.)

Anatomie

Anatomie pathologique.	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle)) p.s.ch.
Anesthésiologie	MM. (BUSSET (F.)) GUYOU (Ch.) N... N... (HAUDURZ (P.)) pr.s.ch. (dét.) (NEVOT (A.) pr.s.ch.) CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.)) BARBIER (P.) (ETTORI (J.) pr.s.ch. (dét.)) DESGREZ (P.) pr.s.ch. (POLONOVSKI (J.)) SCHAPIRA (G.) BOURLIERE F. N... N... DUPERRAT (H.) N... TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) N... N... (COUJARD (R.) pr.s.ch.) N... (N... CORNET (A.) (BOYER (J.) pr.s.ch.) DEPARIS (M.) pr.s.ch. BASTIN (R.) (DEROBERT L. pr.s.ch.) GAULTIER (M.) (HADENGUE (A.) ALBAHARY (C.) DAVID (M.) LHERMITTE (F.) (GRASSET (J.)) LE LORIER (G.) (LEPAGE (F.)) MERGER (R.) (MORIN (P.)) RAVINA (J.) (ROBEY (M.) (BRECEAT (P.)) DESVIGNES (P.) JUDET (R.) (AUBRY (M.)) MADURO (P.) (BRUMPT (L.C.) pr.s.ch.) CHABAUD (A.)
Bactériologie	
Biochimie médicale	
Biologie médicale	
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-Radiologie	
Embryologie	
Hématologie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies Infectieuses	
Médecine légale	
Médecine du Travail	
Neuro-chirurgie	
Néphrologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-Rhino- Laryngologie	
Parasitologie	

Pathologie chirurgicale

MM.

- (RUDIER (J.)pr.s.ch.(dét)
-) ABOULKER (P.)
- (BARCAT (J.)
-) CAUCHOIX (J.)
- (DUBOST (C.)
-) FAUREL (J.)
- (FLABEAU (F.)
-) GERMAIN (A.)
-) GOSSET (J.)
- (LAURENCE (G.)
-) LORTAT-JACOB (J.)
- (OLIVIER (Cl.)
- (POILLIEUX (F.)
-) THOMERET (G.)
- (VERNE (J.M.)
-) N... N...

Pathologie expérimentale

- (LOEPER (J.)
-) MAURICE (P.)
- (HAGUENAU (J.)pr.s.ch.
-) BOUDIN (G.)
- (BOUVIER (J.B.)
-) BRICAIRE (H.)
- (BRISSAUD (H.)
-) CASTAIGNE (P.)
- (CONTE (M.)
-) DEROT (M.)
- (DOMART (A.)
-) LAMOTTE (M.)
- (LAROCHE (C.P.)
-) MACREZ (Cl.)
- (MILLIEZ (P.)
-) PEQUIGNOT (H.)
- (RAMBERT (P.)
-) ROYER (P.)
- (THIEFFRY (St.)
-) TURIAF (J.)
- (WOLFROMM (R.)
-) N...
- (N...

Pathologie médicale

- (JOSEPH (R.)
-) MOZZICONACCI (P.)
- (POLONOVSKY (Cl.)
- (LEVY (Mlle J.)pr.s.ch.
-) N...
- (BARJETON (D.)p.s.ch.
-) PARROT (J.)pr.s.ch.
- (DEJOURS (P.)
- (GOUGEROT (L.)
-) N...
- (KREIS (B.)

Pédiatrie

Pharmacologie

Physiologie

Physique médicale

Pneumo-Physiologie

Psychiatrie
 Psychiatrie infantile
 Rhumatologie
 Stomatologie
 Thérapeutique
 Urologie

MM.
 PICHOT (P.)
 N...
 DELBARRE (P.)
 (CERNEA (P.)
) CHAPUT (Mme.A.)
 (CHASSAGNE (P.)
)PERRAULT (M.)
 KUSS (R.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE,
à titre permanent.

Clinique chirurgicale

MM. (AMELINE (A.)
) HUGUIER (J.)
 (LEGER (L.)
) PADOVANI (P.)
 (ROUX (M.)
 (DREYFUS (Gilbert)
) KOURILSKY (R.)
 de SEZE (S.)
) MAYER (M.)
 OFFRET (G.)
 LAPLANE (R.)
 BARUK (H.)

Clinique médicale

Clinique neurologique
 Clinique obstétricale
 Clinique ophtalmologique
 Clinique pédiatrique
 Clinique psychiatrique

=====

Secrétaire Général de la Faculté
 Secrétaire

M.MOREL (J.)
 Melle CHAINTREUIL (G.)

=====

Conservateur, chargé de la direction
 Conservateurs
 Bibliothécaires

M. le Docteur HAHN (A.)
 Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.M.)
 { Mme. CONTET (J.), Melles LAURENT (H.)
 { LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

=====

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A CEUX QUE J' AIME

A Monsieur le Professeur Jean B E R N A R D

Professeur de Cancérologie Médicale et Sociale à
la Faculté de Médecine de PARIS,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

HOMMAGES RESPECTUEUX

A Monsieur le Docteur Pierre G R E N E T

Médecin de l'Hôpital H E R O L D ,

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,

RESPECTUEUSE GRATITUDE.

A Monsieur le Docteur J. L E P R A T

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de
Médecine de PARIS,

Qui nous a guidé dans ce travail,

QU'IL VEUILLE BIEN ACCEPTER

NOS BIEN VIFS REMERCIEMENTS

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT :

Messieurs les Professeurs et Docteurs :

S. O B E R L I N,

P. U H R Y,

D. M A H O U D E A U,

J. J. W E L T I,

R. M O R E A U

P. G R E N E T

J. B R E T

Et à tous nos maîtres des Hôpitaux de PARIS ,

EN RECONNAISSANCE DE L'ENSEIGNEMENT QU'ILS

NOUS ONT PRODIGUE.

I N T R O D U C T I O N

La connaissance des syndromes hypophysaires a marqué différentes étapes au cours de ces dernières décades.

A la connaissance clinique et anatomo-clinique du début, a fait suite une période de progrès de la physiologie et de la physio-pathologie, progrès établis grâce à l'expérimentation chirurgicale et surtout à l'isolement et à la purification des hormones secrétées.

Ces progrès ont alors permis :

- d'obtenir des dosages, des explorations endocrinienne pour préciser un diagnostic ;
- d'établir une classification nosologique puisque chaque symptôme peut être rapporté au défaut ou à l'excès de telle hormone hypophysaire ;
- d'instituer une thérapeutique substitutive dans les syndromes de déficit.

Dans ce travail, nous rappellerons d'abord brièvement l'historique des travaux dans les différentes disciplines.

A partir de la physiologie de l'ante-hypophyse, nous étudierons les troubles qui résultent, chez l'enfant, avant la puberté et au moment de celle-ci, du déficit en chacune des hormones de l'ante-hypophyse : l'ensemble réalisant un tableau de panhypopituitarisme pré-pubertaire.

Nous grouperons les signes cliniques, radiologiques, et biologiques que les différents auteurs ont attribué à ce syndrome.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

CHICAGO, ILLINOIS

TO THE PRESIDENT OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO
FROM THE FACULTY OF THE DIVISION OF THE PHYSICAL SCIENCES

WE, the undersigned, members of the Faculty of the Division of the Physical Sciences, do hereby certify that the following is a true and correct copy of the original as the same appears in the records of the Division of the Physical Sciences.

WITNESSED my hand and the seal of the Division of the Physical Sciences this 1st day of May, 1934.

JOHN D. COLEMAN, Secretary of the Division of the Physical Sciences

JOHN D. COLEMAN, Secretary of the Division of the Physical Sciences

JOHN D. COLEMAN, Secretary of the Division of the Physical Sciences

JOHN D. COLEMAN, Secretary of the Division of the Physical Sciences

JOHN D. COLEMAN, Secretary of the Division of the Physical Sciences

JOHN D. COLEMAN, Secretary of the Division of the Physical Sciences

Nous envisagerons les étiologies les plus fréquentes et les thérapeutiques actuellement employées.

Nous rapporterons une observation concernant un enfant de 10 ans, suivi depuis 2 ans dans le service du Docteur GRENET, à l'hôpital Hérold, à Paris.

EN CONCLUSION :

Mettant en parallèle cette observation et le tableau de panhypopituitarisme tel qu'il nous sera apparu à travers les différentes publications :

- nous rappellerons brièvement les signes qui nous ont permis de porter ce diagnostic ;
- nous essaierons de dégager une étiologie ;
- nous discuterons les résultats déjà obtenus par le traitement, la thérapeutique à poursuivre et l'avenir de ce malade.

=====

H I S T O R I Q U E

On fait habituellement remonter l'étude de la pathologie hypophysaire à P. MARIE qui donna, en 1886, la première description clinique de l'Acromégalie, qu'il rapporta à une tumeur de l'hypophyse. Mais il faut encore citer LORAIN qui, en 1871, inspire à son élève FANNEAU DE LA COUR une thèse intitulée : "Du féminisme et de l'infantilisme chez les tuberculeux."

En 1895, BRISSAUD décrit l'infantilisme hypothyroïdien, qu'il différencie, deux ans plus tard, de l'infantilisme type Loraïn.

En 1900 et en 1901, BABINSKI, puis FROLICH individualisent le syndrome adiposo-génital.

En 1913, SOUQUES et CHAUVET rapportent un cas d'infantilisme lié à une tumeur de la région hypophysaire, vérifié anatomiquement.

En 1914, SIMMONDS décrit la cachexie hypophysaire à laquelle il laisse son nom. L'étude de ce syndrome sera reprise par SHEEHAN à partir de 1937.

Déjà en 1907, CLAUDE et COUGEROT, sous le nom d'"insuffisance pluri-glandulaire endocrinienne" et en 1912, FALTA, sous le nom de "multiple blutdrüsen sklerose" avaient décrit des syndromes qu'ils rapportèrent à des atteintes glandulaires périphériques primitives, mais que l'on tend actuellement à considérer comme les premiers cas publiés d'insuffisance hypophysaire globale.

En marge de ces travaux cliniques dont nous avons cité seulement les plus marquants, l'expérimentation fut tentée sur l'animal.

Après les essais de CUSHING, HORSLEY, ASCHNER, entre autres, c'est seulement en 1927 que SMITH réalise, de façon

parfaite, l'hypophysectomie chez le rat, sans léser les centres voisins. Cette opération, compatible avec une survie prolongée, permet d'étudier le rôle de l'hypophyse dans la croissance, les métabolismes, la commande des glandes endocrines périphériques.

Inversement, en 1929, PUTMAN, BENEDICT et TEEL reproduisent chez l'animal un syndrome d'hyperfonctionnement (acromégalie) par l'injection d'extraits hypophysaires.

Les extraits sont ensuite fractionnés, purifiés et, par injection à l'animal hypophysectomisé, chaque fonction hypophysaire parvient à être étudiée séparément.

Parmi les chercheurs qui s'attachent à l'isolement des substances hypophysaires, EVANS est le pionnier et son nom sera cité tout au long des travaux :

- en 1921, il montre l'existence d'une hormone agissant sur la croissance. C'est seulement en 1944, qu'avec ses collaborateurs, Miss SIMPSON et LI, il isolera, à l'état de pureté, l'hormone somatotrope.
- en 1921, avec LONG, il découvre l'action de l'hypophyse sur les glandes sexuelles ;
- en 1926, ZONDECK et SMITH isolent les gonadotrophines.
- en 1937, WHITE isole l'hormone agissant sur la lactation.
- en 1942 et en 1943, LI et SAYERS individualisent la corticotrophine.
- en 1953, EVANS découvre l'hormone érythropoïétique.

Si ces chercheurs ont obtenu au laboratoire quatre des hormones hypophysaires à l'état pur et les autres très purifiées, il n'en est pas de même des préparations commerciales.

Seule l'A.C.T.H. est actuellement livrée à l'état de pureté. Pour les autres hormones, nous devons nous contenter d'extraits hypophysaires ou d'extraits d'autres organes contenant les mêmes principes (Gonadotrophine sérique ou chorionique).

L'activité de ces préparations est dosée au laboratoire, mais, le plus souvent, leur action est insuffisante en clinique, parfois même leur administration prolongée est susceptible d'entraîner un effet anti-hormone.

Les travaux se poursuivent pour obtenir :

- soit des extraits actifs et sans effets secondaires,
- soit des hormones pures, préparées à l'échelon industriel.

PHYSIOLOGIE DE L' ANTEHYPOPHYSE

PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE DEFICIT GLOBAL PRE - PUBERTAIRE

Avant d'étudier le tableau du panhypopituitarisme pré-pubertaire, nous passerons en revue les différentes hormones ante-hypophysaires qui sont actuellement isolées, les troubles qui résultent de leur déficit et les moyens directs et indirects de mettre en évidence ce déficit,

Nous envisageons successivement :

les hormones: Somatotrope ou S.H. ou G.H.

" Thyréotrope ou T.S.H.

" Corticotrope ou A.C.T.H.

" Mélanotrope ou M.S.H.

" Gonadotrope F.S.H.
L.H. ou I.C.S.H.
L.T.H.

" Erythropoïétique

Il ne faut pas oublier que ces hormones peuvent concourir à une même action et qu'il est alors difficile de faire la part de ce qui revient à chacune,

Ces hormones sont secrétées par l'hypophytaire. Nous n'envisagerons pas ici le rôle de l'hypothalamus dans leur sécrétion, rôle qui a fait parler de syndromes neuro-hypophysaires et non plus seulement de syndromes hypophysaires.

HORMONE SOMATOTROPE

C'est l'hormone de la croissance ; elle a, en outre, une action importante sur les métabolismes.

Son dosage :

Il n'est pas réalisable dans la pratique (mesure de l'accroissement des cartilages de conjugaison de rats hypophysectomisés). Cependant, le taux de phosphore minéral sanguin peut traduire assez fidèlement son activité.

En fait, c'est l'insuffisance staturo-pondérale qui traduit le mieux son déficit. C'est une insuffisance harmonieuse globale, l'hormone agissant sur la croissance du squelette et des viscères. Ce signe peut être influencé légèrement par l'insuffisance thyroïdienne consécutive au déficit en hormone thyroïdienne et encore par le déficit en gonadotrophines et en hormones sexuelles - nous verrons plus loin leur rôle dans la croissance.

Au point de vue métabolique :

C'est surtout le métabolisme glucidique qui est influencé.

Expérimentalement, l'hypophysectomie corrige le diabète de l'animal dépancréatisé (HOUSSAY et BIASOTTI) et entraîne une hypersensibilité à l'insuline (HOUSSAY et MAGENTA).

Cette action individualisée a d'abord été attribuée à l'hormone diabétogène de YOUNG. Elle a ensuite été attribuée à l'hormone somatotrope elle-même. Plus récemment, certains ont prétendu isoler de l'hormone somatotrope son principe hyperglycémiant (RAHEN et WESTERMEYER).

En pratique, la carence en hormone somatotrope entraîne :

- une diminution modérée de la glycémie à jeun,
- des troubles plus marqués de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, se traduisant par un aplatissement de la courbe (FRASER, ALBRIGHT et SMITH),
- une hypersensibilité à l'insuline, qu'on mettra prudemment en évidence par l'épreuve de HIMSWORTH qui combine l'injection intraveineuse de glucose et d'insuline, ou par l'injection de petites doses d'insuline (BOULIN et RAMBERT).

En pratique, on préfère souvent ne pas rechercher ce signe, en raison des accidents d'hypoglycémie qui peuvent survenir.

- l'hormone somatotrope a encore une action d'anabolisme protidique ; sa carence entraîne une diminution de l'action dynamique spécifique des protides.

HORMONE THYREOTROPE

Outre son action de stimulation thyroïdienne, elle possède une action tissulaire directe.

On a cherché à évaluer son élimination urinaire par le test d'ARON (Histologie du corps thyroïde de cobaye après injection à l'animal des urines), mais c'est une méthode de technique difficile et d'interprétation peu précise.

Les mêmes reproches peuvent être faits au dosage dans le sang par la méthode de DE ROBERTIS et DEL CONTE (numération des gouttelottes de colloïde dans les vésicules thyroïdiennes de cobaye).

Aucune de ces méthodes n'est utilisée en pratique.

L'action directe de l'hormone thyroïdienne est responsable :

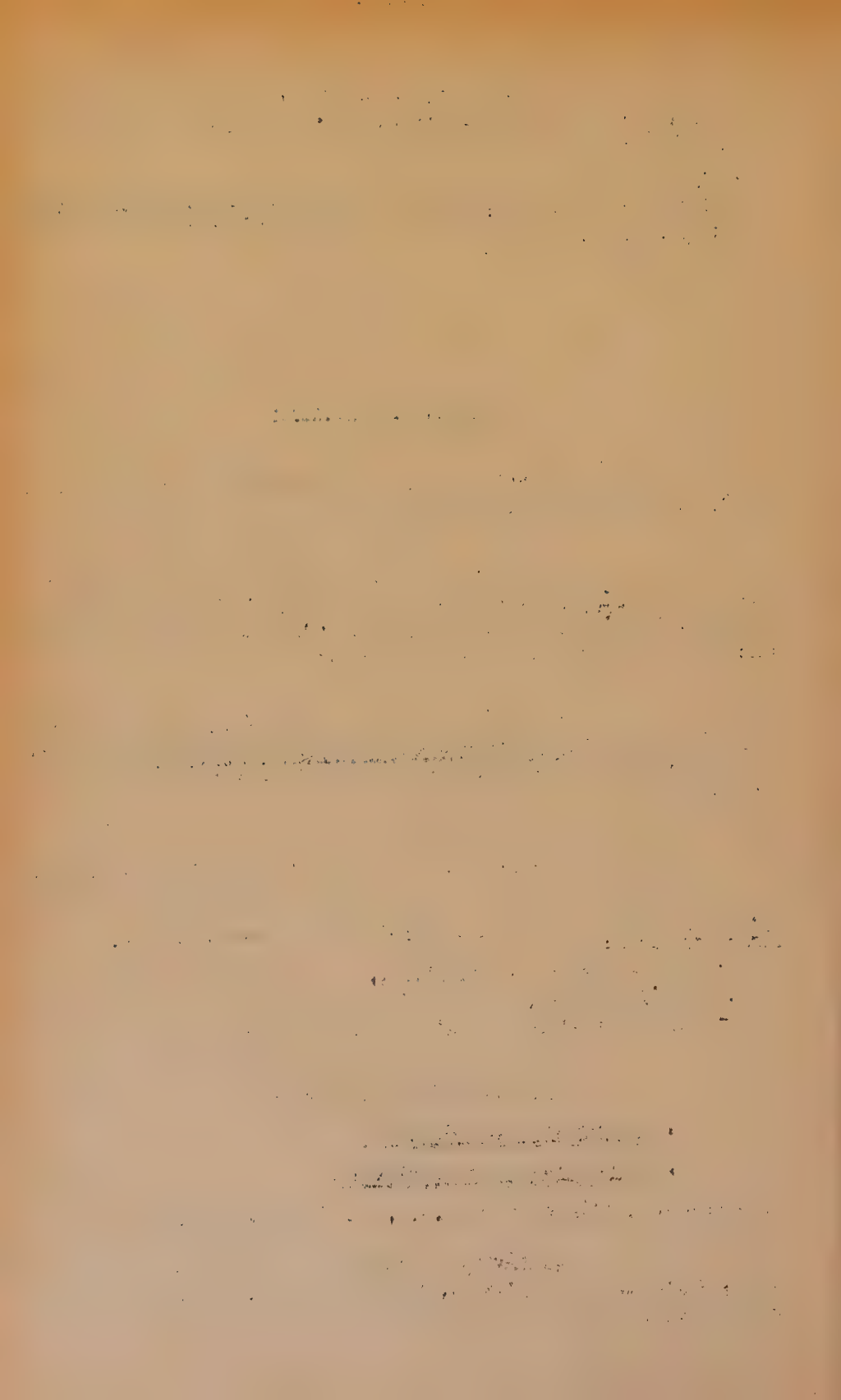
- d'une hydratation cellulaire,
- de l'exophtalmie,
- d'une mobilisation des réserves lipidiques.

Il existerait d'ailleurs :

- . un principe adipocinétique
- . et un principe exophtalmiant,

probablement distincts de la T.S.H. mais étroitement liés à elle.

Au niveau cellulaire, le déficit en hormone thyroïdienne, contrairement à l'excès, ne semble pas entraîner de troubles très marqués.



Indirectement, on juge de la fonction thyroïdienne qui est sous la dépendance de l'hormone thyroïdienne, par :

- l'aspect clinique pouvant réaliser un myxoedème hypophysaire lorsque l'insuffisance thyroïdienne est au premier plan
- Dans les hypopituitarismes globaux, cette insuffisance est, en général modérée et ses signes discrets.

L'influence de la thyroïde sur la croissance :

Elle s'explique par :

- une action tissulaire directe sur le cartilage sérié,
 - et une action, à petites doses, de stimulation des éléments éosinophiles de l'ante-hypophyse.
- le métabolisme basal est abaissé. Mais il faut savoir que sa diminution n'est pas due uniquement à l'atteinte de l'axe hypophyse-thyroïde, mais aussi, pour une faible part, à l'action de l'axe hypophyse-surrénale et à l'action directe de l'hypophyse qui intervient dans les processus d'oxydation cellulaire (WHITE).
 - le cholestérol total peut être moins élevé que ne le voudrait le degré d'insuffisance thyroïdienne. THOMPSON et LONG ont montré que l'hypophysectomie faisait baisser l'hypercholestérolémie des chiens thyroïdectomisés.
 - la fixation d'iode radioactif = I 131. La fixation est diminuée en cas de déficit en hormone thyroïdienne, mais moins qu'en cas d'insuffisance thyroïdienne primitive.

Mais surtout, on fait la preuve de l'origine hypophysaire de ces troubles par l'épreuve à la T.S.H. (QUERIDO et STANBURY) : l'injection d'hormone thyroïdienne augmente le taux de fixation d'I. 131. Elle peut même à la longue faire remonter le chiffre du métabolisme basal.

HORMONE CORTICOTROPE

Elle a une action de stimulation du cortex surrénal mais la sécrétion de certaines hormones semble échapper à cette commande (par exemple l'aldostérone qui paraît bien représenter l'hormone de l'eau et du sel).

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

Le dosage de l'A.C.T.H., réalisé en 1952 par SAYERS, n'est pas encore de pratique courante.

Indirectement, on étudie le fonctionnement du cortex surrénal, à défaut du dosage de l'A.C.T.H., par :

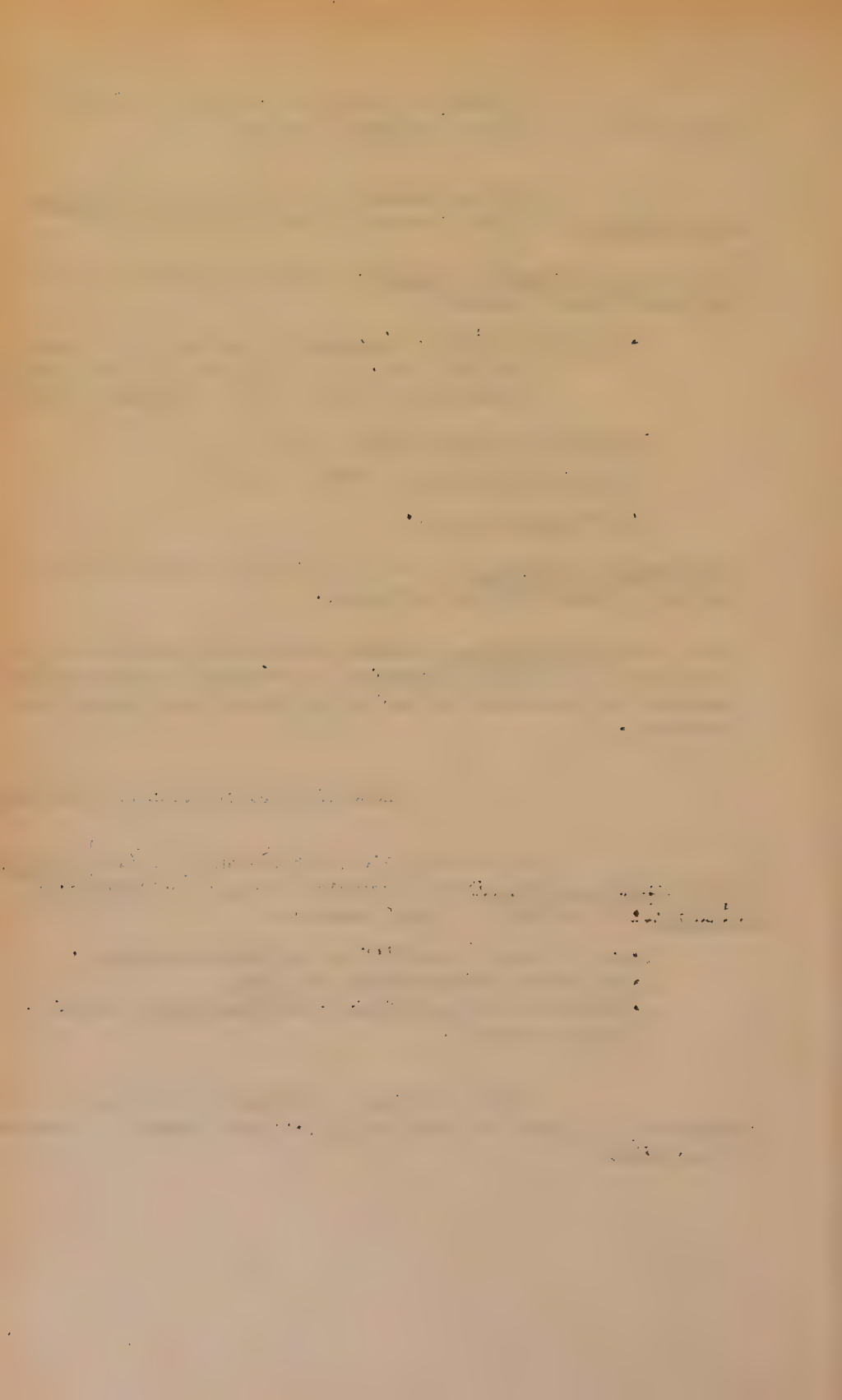
- le dosage des stéroïdes urinaires : (dont l'origine est uniquement surrénale avant la puberté).
 - 17 Cétostéroïdes : l'augmentation progressive de leur taux, de 1 mg. à 4 ou 5 mg. par 24 heures, précède habituellement de 2 ou 3 ans la puberté clinique.
 - Stéroïdes neutres totaux - (G.B.S.)
 - 17 Hydroxystéroïdes (PORTER et SILBER)
 - Corticoïdes totaux.
- l'éosinophilie sanguine est un signe plus accessoire. Elle peut relever de bien d'autres étiologies.
- quant aux signes cliniques d'insuffisance surrénale qui sont au premier plan du panhypopituitarisme de l'adulte et peuvent aller jusqu'au coma terminal, ils ont une importance bien moindre chez l'enfant.

Il en est de même des perturbations électrolytiques.

Ici encore, il est intéressant de faire la preuve de l'origine hypophysaire de ces troubles et cela par l'épreuve à l'A.C.T.H. La perfusion de cette hormone :

- fait remonter le chiffre des stéroïdes urinaires,
- fait chuter l'éosinophilie sanguine,
- augmente le rapport urinaire créatinine-acide urique. (Test de THORN).

Parfois, lorsque le déficit est ancien, il est nécessaire de répéter les doses d'A.C.T.H. pour obtenir la stimulation surrénale.



HORMONE MELANOTROPE

Certains lui ont r   une existence distincte de l'A.C.T.H. En fait, l'action mélanotrope ne serait due qu'à une purification insuffisante.

DE WIED et GAARENSTROOM ont obtenu par traitement de l'A.C.T.H. une substance à action corticotrope nulle et à action m  lanophoro-expansive.

Cette hormone se trouve en plus grande quantité dans les extraits du lobe postérieur que dans ceux du lobe antérieur.

Cliniquement, son déficit se traduit par la dépigmentation de la peau des zones normalement pigmentées, des cheveux.

HORMONES GONADOTROPES

Elles sont au nombre de trois :

- F.S.H.
- L.H. ou I.C.S.H.
- L.T.H.

Le dosage de la F.S.H. est de pratique courante (il repose sur les variations de poids de l'utérus chez la souris).

Le développement du tractus génital et des caractères sexuels secondaires est sous la dépendance des sécrétions gonadiques, elles-mêmes soumises à une commande hypophysaire par l'intermédiaire des trois hormones gonadotropes :

1.- La F.S.H. est d'abord sécrétée, et elle stimule :

- au niveau du testicule, l'épithélium des tubes séminifères, faisant sécréter l'inhibine ; c'est là l'hypothèse d'ALBRIGHT, qui n'est plus admise par tous les auteurs;
- au niveau de l'ovaire, le follicule de DE GRAAF, faisant débuter la sécrétion de folliculine.

Un certain taux de ces hormones freine la sécrétion de F.S.H.

2.- L'I.C.S.H. est ensuite secrétée : on sait maintenant que le centre de commande en est hypothalamique.

- chez l'homme, elle produit le développement des cellules de Leydig et fait sécréter la testostérone ;
- chez la femme, elle agit sur les cellules de la thèque et entraîne une continuation de la sécrétion de folliculine et un début de la sécrétion de progestérone.

3.- La L.H. est enfin nécessaire pour que la sécrétion de progestérone atteigne un taux suffisant.

A côté de leur action proprement sexuelle, les hormones génitales jouent un rôle important dans la croissance. Il a été précisé ces dernières années par EVANS et LICHTWITZ et ses collaborateurs.

- A fortes doses elles :

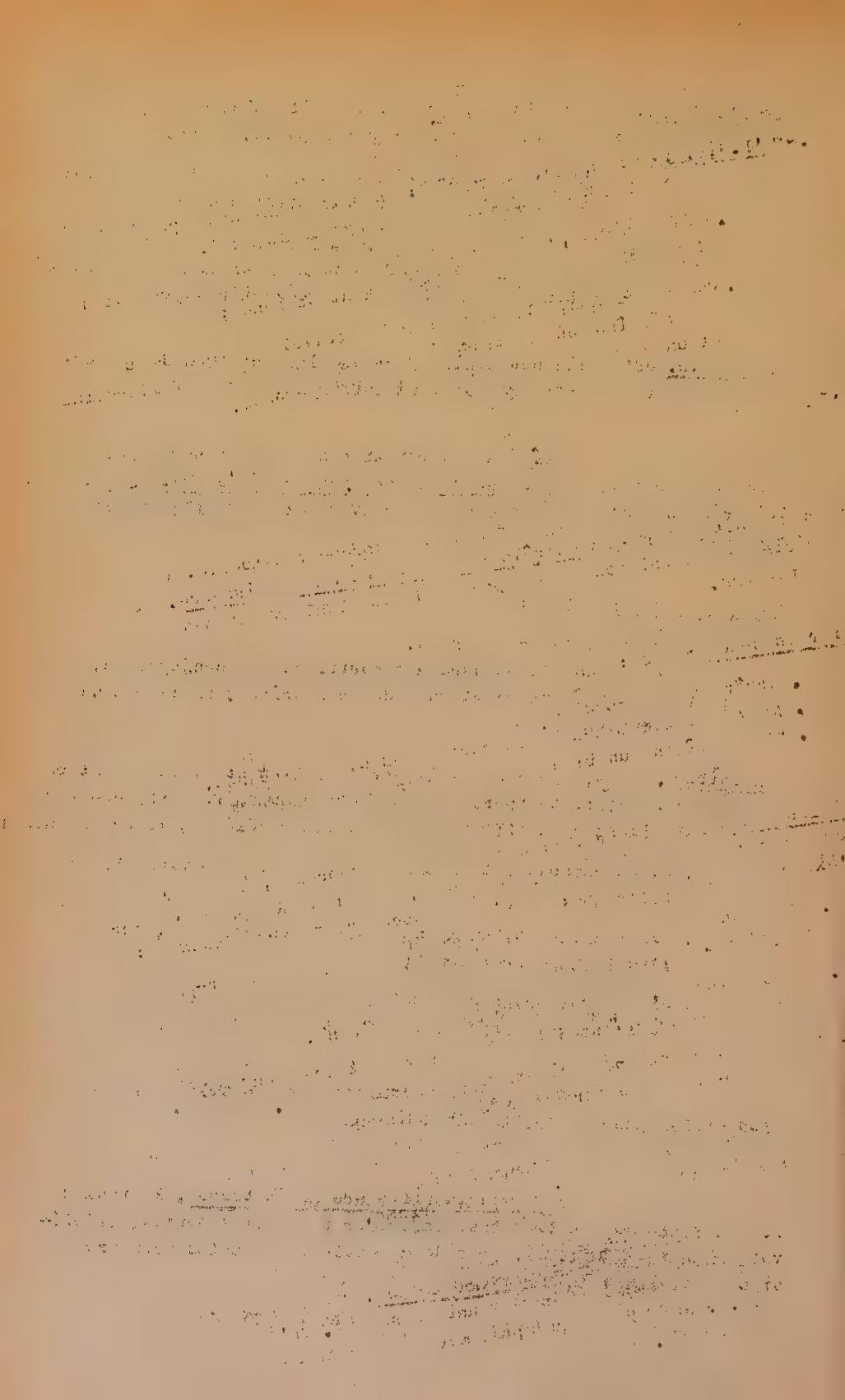
- arrêtent la croissance,
- provoquent la soudure des cartilages de conjugaison,
- et entraînent un blocage de la sécrétion de l'hormone somatotrope.

- A faibles doses, par contre, il est actuellement prouvé, tant par les constatations thérapeutiques empiriques (FERRIER) que par l'expérimentation (LICHTWITZ) qu'elles accélèrent la croissance :

- elles ont une action tissulaire sur le cartilage hypertrophique,
- elles agissent, au moins pour la testostérone, sur l'anabolisme protéique ;
- elles provoquent une excitation du territoire somatotrope de l'ante-hypophyse (prolifération éosinophile).

Cette action des hormones génitales sera des plus utiles pour le traitement de l'hypopituitarisme.

En cas d'insuffisance gonadotrope, le taux de F.S.H. reste nul ou très bas, inférieur à 3 unités souris. (L'élévation du taux de F.S.H. précède de quelques mois les premiers signes cliniques de puberté).



Dans ces conditions, les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas et le sujet conserve un aspect infantile.

Notons que, d'après ALBRICHT, l'absence de pilosité proviendrait, non pas de l'action gonadotrope sur les glandes génitales, mais de cette action sur le cortex surrénal.

Il y a, en outre, une absence de soudure des cartilages de conjugaison.

HORMONE ERYTHROPOIETIQUE

C'est la dernière des hormones hypophysaires que EVANS ait isolée. Elle stimule l'hématopoïèse médullaire et fait augmenter le chiffre des globules rouges.

DE GENNES et ses collaborateurs pensent que la mesure de l'hématocrito médullaire peut être un moyen d'évaluer grossièrement l'activité érythropoïétique hypophysaire.

Le défaut en hormone érythropoïétique est responsable de l'anémie, la plus souvent modérée, quel'on constate dans les hypopituitarismes. (Mais il faut se souvenir qu'une légère anémie peut se rencontrer dans l'insuffisance thyroïdienne et dans l'insuffisance surrénale, et qu'il est difficile d'en faire la part).

On rapprochera au point de vue hématologique :

- une diminution du taux des polynucléaires neutrophiles,
- une éosinophilie.

Nous venons de voir les différentes hormones de l'ante-hypophyse et les moyens de mettre en évidence leur déficit. Ce déficit, lorsqu'il porte sur toutes les hormones et lorsqu'il se manifeste dans l'enfance, aboutit au tableau du panhypopituitarisme prépubertaire.

Nous allons en étudier les principaux signes.

TABLEAU CLINIQUE
du
PANHYPOPITUITARISME PREPUBERTAIRE

LE DEBUT

C'est un ralentissement de la croissance, et non un arrêt brusque qui marque le début clinique de l'affection.

Il se manifeste, en général, entre 3 et 6 ans (ALBEAUX-FERNET). Ensuite, le gain de taille n'est plus que de 2 centimètres environ par an, alors qu'à cet âge, l'enfant devrait gagner 4 à 6 centimètres par an.

Ce retard de développement statural devient flagrant à l'âge où devrait se produire la puberté : la grande poussée de croissance pré-pubertaire ne se manifeste pas.

Parfois, le début en est plus tardif :

• à 13 ans dans une observation de ALBEAUX-FERNET,

ou plus précoce :

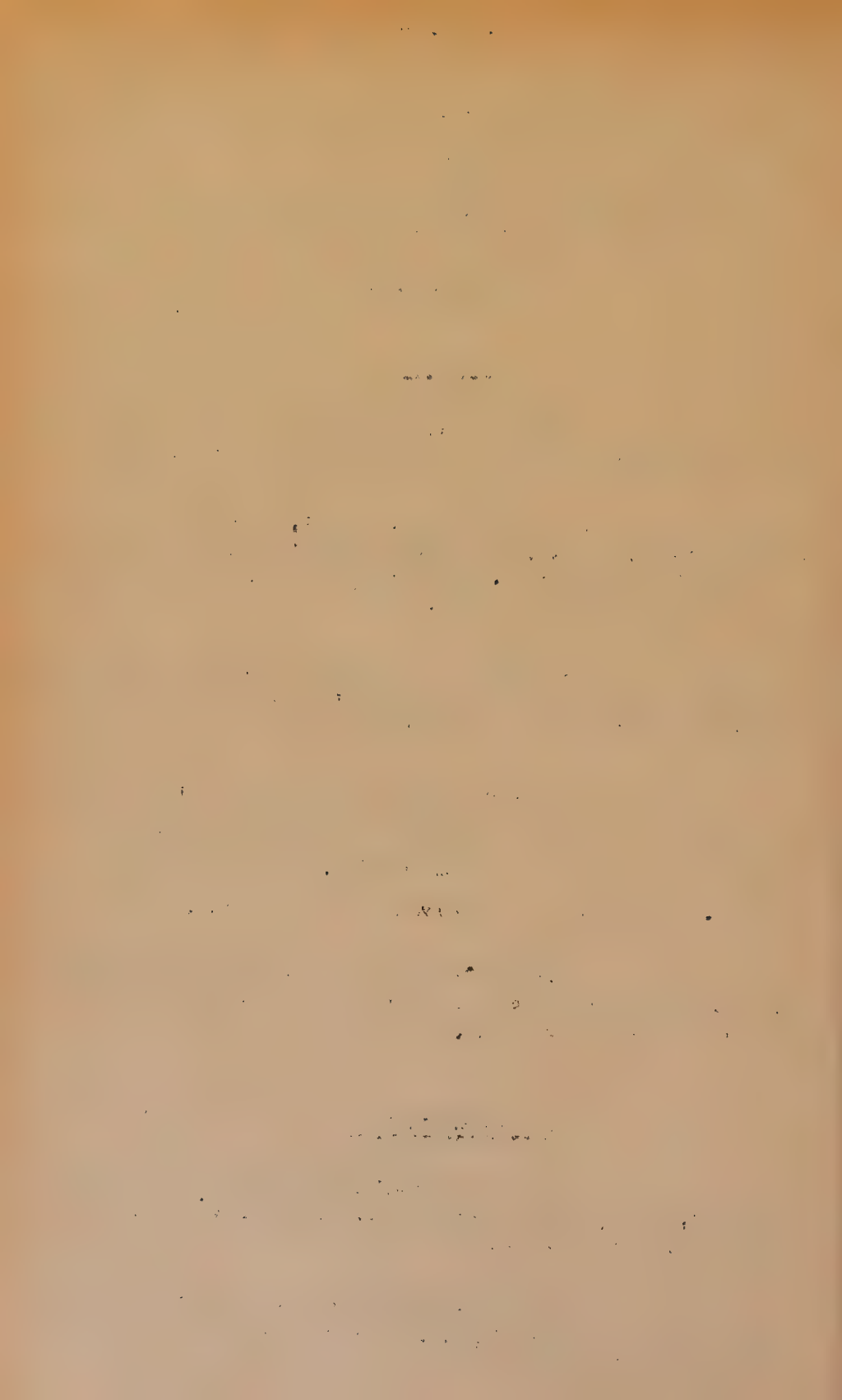
• à 6 mois dans une observation du même auteur.

Il existe même des formes congénitales (DECOURT) où la taille à la naissance est inférieure à la normale et la croissance constamment ralentie.

LA PERIODE d'ETAT

Elle est réalisée dès que l'âge de la puberté est dépassé, sans que celle-ci se soit manifestée, même compte tenu d'un retard possible.

Ce sont le nanisme et l'infantilisme qui sont au premier plan du tableau clinique, les autres signes de l'atteinte



hypophysaire étant, en général, plus discrets.

A première vue, chez ce sujet âgé de 15-16 ans ou plus (car après cet âge la taille peut encore augmenter légèrement, mais l'aspect ne se modifie guère) on pense être en présence d'un enfant de 10 ou 11 ans.

- L'insuffisance du développement statural est donc évidente lorsqu'on connaît l'âge civil du sujet.

L'origine principale de ce nanisme semble être le défaut en hormone de croissance hypophysaire, mais il faut faire la part de l'insuffisance thyroïdienne et de l'insuffisance génitale associées (DECOURT).

- Le développement pondéral reste à peu près parallèle au développement statural.

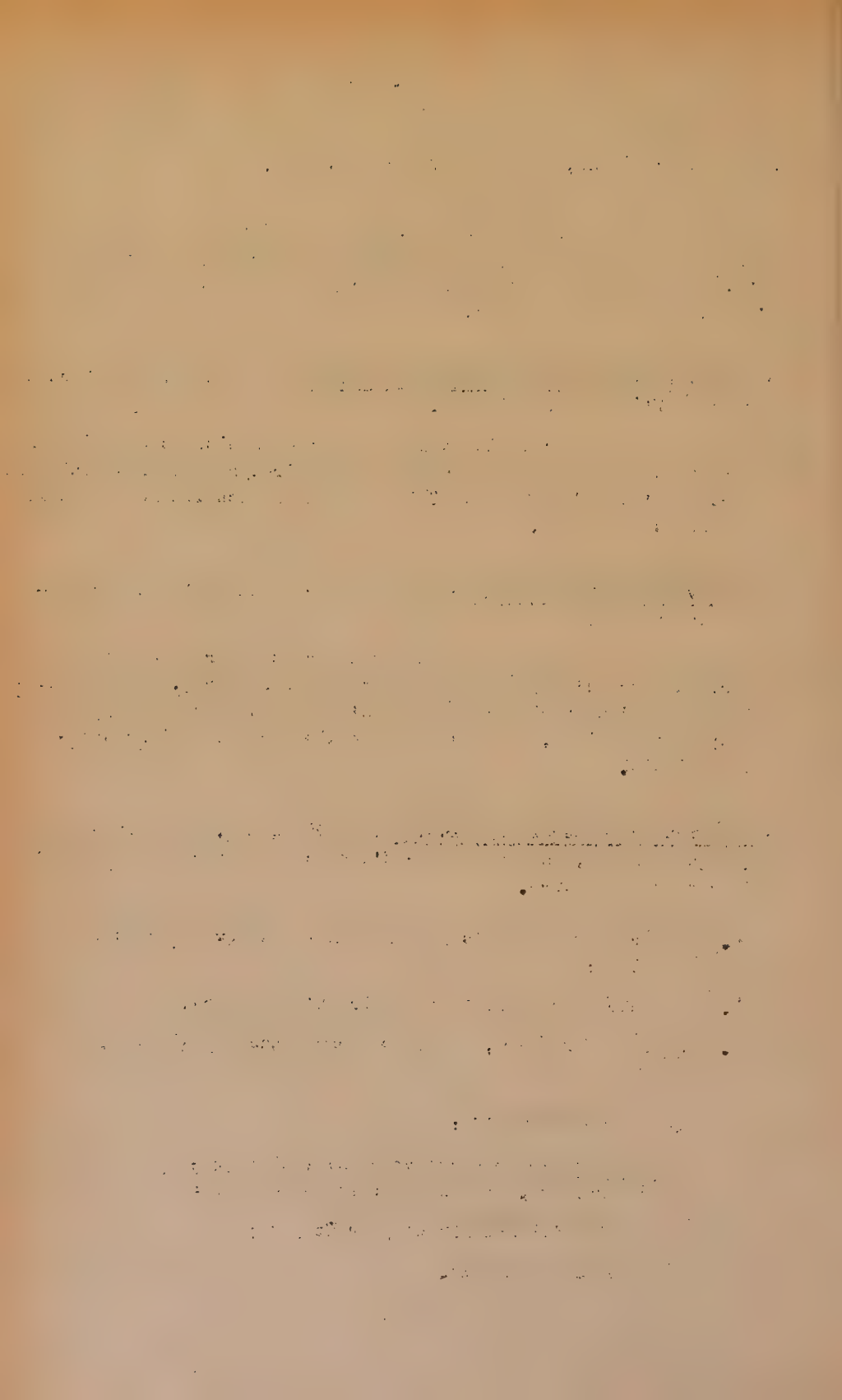
On peut cependant noter assez fréquemment un certain degré d'adipose (DECOURT et collaborateurs), mais le développement d'une véritable obésité n'appartient pas en propre à l'hypopituitarisme, il traduit la coexistence de lésions hypothalamiques.

- Le défaut de maturation sexuelle est évident et, passé un délai de quelques années, on peut parler d'absence de puberté et non plus de retard pubertaire.

- les caractères sexuels primaires ont conservé leur aspect infantile ;
- aucun caractère sexuel secondaire n'est apparu.
- dans les deux sexes, la pilosité pubienne et axillaire reste absente.

Dans le sexe masculin :

- = les testicules conservent une taille pré-pubérale, demeurent insensibles, et sont parfois en ectopie ;
- = la pilosité faciale n'apparaît pas ;
- = la voix ne mue pas.



Dans le sexe féminin :

- = la vulve reste orientée vers l'avant et les petites lèvres sont rudimentaires ;
- = l'utérus reste infantile ;
- = les seins ne se développent pas ;
- = il n'y a évidemment pas de menstruation,

A ces caractères morphologiques, traduisant l'infantilisme, il faut encore ajouter l'absence de libido, de modifications psycho-sexuelles de la puberté.

L'ensemble du retard staturo-pondéral et du retard génital réalisent un infantilo-nanisme harmonieux.

Cependant, la morphologie générale devra être précisée :

- par une morphographie (photographie du sujet placé devant un tableau noir étalonné) ;
- par un morphogramme.

D'après DECOURT, l'aspect général est le même dans les deux sexes, et l'étude du morphogramme montre :

- . un périmètre thoracique
- . et un diamètre bi-huméral insuffisants ;
- . un diamètre bi-trochantérien subissant un accroissement excessif par rapport à la taille ;
- . un certain degré de macroskelie, malgré la petite taille.

Ces données indiquent que l'insuffisance génitale l'emporte sur l'insuffisance staturale, au contraire de ce que l'on voit dans la grande insuffisance thyroïdienne primitive (DECOURT).

ALBEAUX-FERNET et ses collaborateurs notent aussi cette macroskelie, insuffisante cependant à modifier le caractère harmonieux de cet infantilisme.

Au niveau des phanères : on peut noter différents signes :

- la pâleur de la peau est souvent importante, plus que ne le voudrait le degré d'anémie. Elle est due à l'insuffisance

1. The first part of the report is devoted to a general survey of the situation in the country.

The second part is devoted to a detailed analysis of the economic situation.

The third part is devoted to a detailed analysis of the social situation.

The fourth part is devoted to a detailed analysis of the political situation.

The fifth part is devoted to a detailed analysis of the cultural situation.

The sixth part is devoted to a detailed analysis of the international situation.

The seventh part is devoted to a detailed analysis of the future prospects of the country.

The eighth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the economy.

The ninth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the social sphere.

The tenth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the political sphere.

The eleventh part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the cultural sphere.

The twelfth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the international sphere.

The thirteenth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the future of the country.

The fourteenth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the economy.

The fifteenth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the social sphere.

The sixteenth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the political sphere.

The seventeenth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the cultural sphere.

The eighteenth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the international sphere.

The nineteenth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the future of the country.

The twentieth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the economy.

The twenty-first part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the social sphere.

The twenty-second part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the political sphere.

The twenty-third part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the cultural sphere.

The twenty-fourth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the international sphere.

The twenty-fifth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the future of the country.

The twenty-sixth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the economy.

The twenty-seventh part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the social sphere.

The twenty-eighth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the political sphere.

The twenty-ninth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the cultural sphere.

The thirtieth part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the international sphere.

The thirty-first part is devoted to a detailed analysis of the role of the state in the future of the country.

mélanotrope qui se traduit, en outre, par une absence de pigmentation, en particulier au niveau des mamelons.

Par ailleurs, la peau est fine, lisse, non grasse (par absence de sécrétion sébacée). Cette sécheresse de la peau est plus ou moins importante, mais il n'y a jamais d'infiltration myxoedémateuse.

Au niveau du visage, on peut noter un aspect vieillot dès l'âge de 14-16 ans (Après une dizaine d'années d'évolution de la maladie pour ALBEAUX-FERNET). Les traits sont accentués, il y a formation de rides.

- les cheveux sont fins, soyeux, souvent très clairs,
- les sourcils sont rares et clairsemés, surtout à la partie externe (signe de la queue du sourcil),
- nous avons déjà noté l'absence de poils axillaires et pubiens,
- les ongles ne sont pas modifiés.

La musculature : normalement développée pour l'âge apparent, demeure assez grêle.

- une hyperlaxité ligamentaire existe fréquemment et peut être responsable :
 - d'un affaissement de la voûte plantaire,
 - d'une accentuation de l'ensellure lombaire.

Il n'y a que peu de signes cliniques d'insuffisance surrénale :

- l'absence de pilosité axillaire doit lui être attribuée,
- l'hypotension artérielle est fort rare, et jamais très importante,
- tout au plus, dans quelques cas, existe-t-il des périodes d'asthénie plus ou moins intense (ALBEAUX-FERNET).

De même, il n'y a pas de signes importants d'insuffisance thyroïdienne :

- pas de caractères dysharmonieux,
- pas d'infiltration myxoedémateuse,
- pas d'apathie ni de friilosité.

Les troubles métaboliques ne sont, en général, que des découvertes de laboratoire, cependant, on voit parfois des crises d'hypoglycémie spontanées (BERTHAUX).

Au point de vue psychique :

L'intelligence est le plus souvent normale, correspondant à l'âge réel, car son développement n'est pas lié à la puberté. Parfois, il y a un retard minime, rarement il est important au point de correspondre à l'âge apparent.

Ces faits peuvent être en rapport avec une insuffisance thyroïdienne légère, mais il n'y a jamais de crétinisme, comme dans le myxœdème. Dans ces conditions, le rendement scolaire est satisfaisant.

Cependant, le caractère et le comportement restent puérils ; les modifications psychiques de la puberté, le libido, n'apparaissent pas.

Enfin, il peut y avoir un retentissement psychique de l'anomalie morphologique.

EN RESUME :

L'état intellectuel satisfaisant de ces sujets permet une intégration sociale normale. DECOURT cite même le cas d'un de ces malades ayant fait des études supérieures et ayant obtenu un diplôme d'ingénieur.

Tels sont les principaux signes cliniques de l'insuffisance hypophysaire pré-pubertaire.

L'INFANTILISME est le SIGNE DOMINANT. Il traduit l'insuffisance somatotrope et gonadotrope qui sont au premier plan. C'est un infantilisme type SOUQUES et CHAUVET.

Mais il faut encore tenir compte :

- de la prédominance possible du déficit d'une stimuline hypophysaire,
- de l'étiologie, surtout tumorale,
- des éventuelles lésions associées,

qui peuvent apporter des modifications à ce tableau clinique et créer des formes un peu différentes.

1. The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem.

2. In the second part, we shall consider the case of a single particle. The results obtained in this case are of great importance for the understanding of the general case.

3. The third part of the paper is devoted to a detailed analysis of the results obtained in the second part. It is shown that the results are in good agreement with the experimental data.

4. In the fourth part, we shall consider the case of a system of particles. The results obtained in this case are of great importance for the understanding of the general case.

5. The fifth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the results obtained in the fourth part. It is shown that the results are in good agreement with the experimental data.

6. The sixth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the results obtained in the fifth part. It is shown that the results are in good agreement with the experimental data.

7. The seventh part of the paper is devoted to a detailed analysis of the results obtained in the sixth part. It is shown that the results are in good agreement with the experimental data.

8. The eighth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the results obtained in the seventh part. It is shown that the results are in good agreement with the experimental data.

9. The ninth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the results obtained in the eighth part. It is shown that the results are in good agreement with the experimental data.

10. The tenth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the results obtained in the ninth part. It is shown that the results are in good agreement with the experimental data.

11. The eleventh part of the paper is devoted to a detailed analysis of the results obtained in the tenth part. It is shown that the results are in good agreement with the experimental data.

- Le déficit prédominant de thyroéostimuline est responsable d'un infantilisme type BRISSAUD,

Chez ces sujets, la tête est un peu volumineuse, le thorax étroit, l'abdomen relativement gros, les membres un peu courts (LEPRAT).

Si les proportions paraissent légèrement dysharmonieuses pour l'âge réel, le sujet semble, au contraire, bien proportionné si on le compare à un enfant normal de même taille.

- FERRIER décrit une insuffisance hypophysaire fonctionnelle, par défaut de stimulation génitale et qui se caractériserait par un retard statural moins important et une harmonie moins respectée (défaut de croissance des membres).

- On a décrit des nanismes avec acromicrie (CARNOT et CACHERA) où l'insuffisance somatotrope serait prédominante.

- Des signes d'encéphaliques peuvent s'ajouter à la forme pure d'hypopituitarisme :

- . obésité,
- . polyurie, polydipsie,
- . troubles de la régulation thermique,
- . troubles du sommeil (narcolepsie).

Ils font parler de nanisme neuro-hypophysaire.

- R. DEBRE et J. MARIE ont décrit les premiers un nanisme avec hypotrophie des organes génitaux, oligodipsie et hyperhydrophilie.

Une autre observation en est rapportée par MALLET.

- Des troubles psychiques importants peuvent accompagner l'insuffisance hypophysaire lorsque celle-ci est en rapport avec un processus infectieux cérébral.

- Les signes d'une tumeur cérébrale peuvent être discrets, derrière les signes endocriniens et demandent à être recherchés.

Mais, parfois, ils sont évidents, au premier plan de l'affection :

- . baisse de l'acuité visuelle,
- . avec atrophie optique primitive par l'étude du fond d'oeil,
- . hémianopsie bi-temporale, précisée par l'étude du champ visuel.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS AND ARCHITECTURE

OFFICE OF THE DEAN

CHICAGO, ILLINOIS

1954

TO THE DEAN

FROM THE

DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS AND ARCHITECTURE

CHICAGO, ILLINOIS

1954

TO THE DEAN

FROM THE

A un stade plus avancé, la tumeur provoque un syndrome d'hypertension intra-crânienne, avec :

- céphalées, surtout rétro-orbitaire au début,
- vomissements,
- stase papillaire.

Nous verrons les signes radiologiques qui sont évocateurs de ces tumeurs.

EN CONCLUSION :

L'examen clinique met en évidence des signes d'atteinte endocrinienne qui sont constants et parfois seulement d'autres signes qui permettent d'orienter l'enquête étiologique et la thérapeutique.

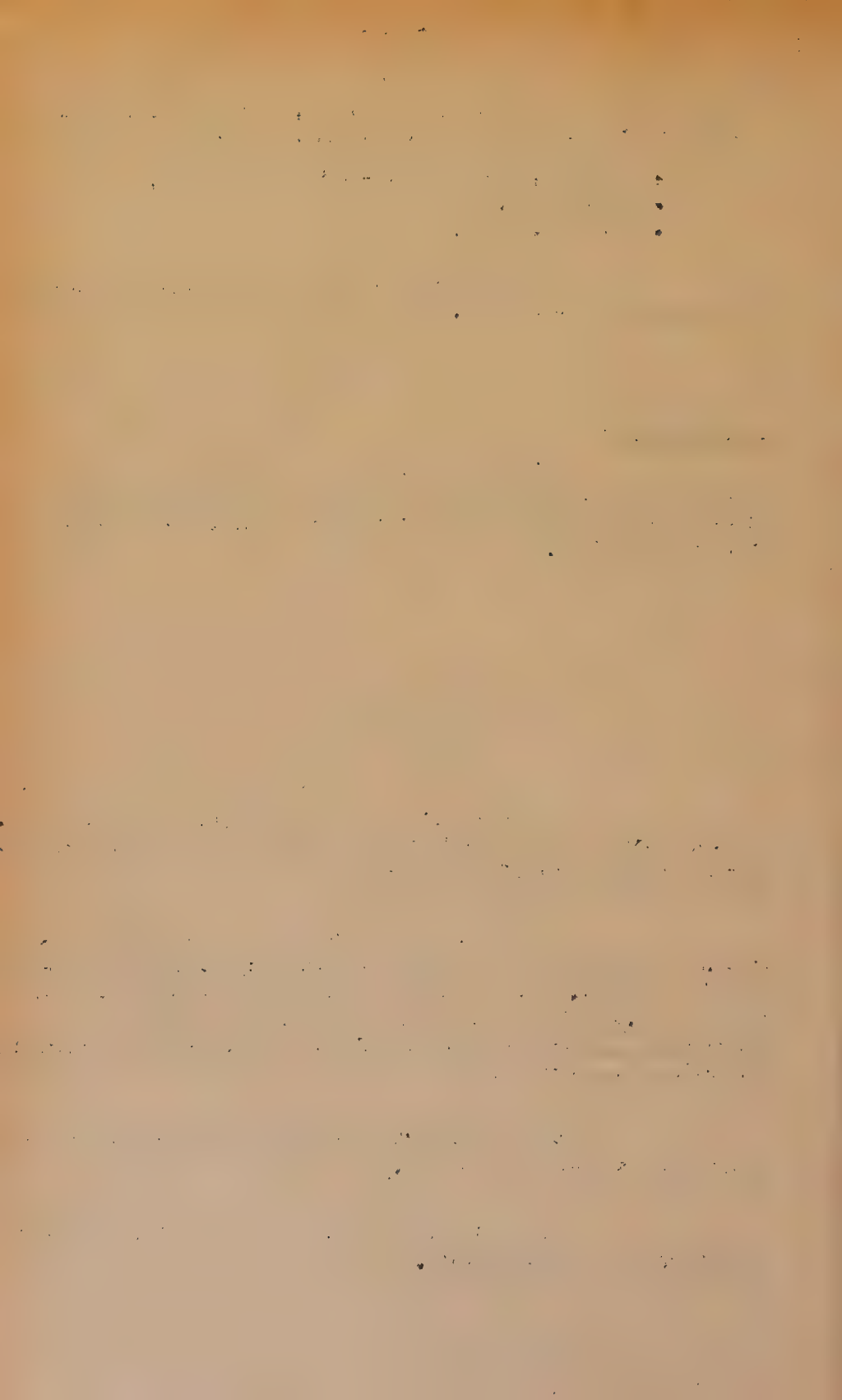
EVOLUTION

Alors que l'âge normal de la puberté est dépassé, alors que l'âge normal d'arrêt de la croissance est atteint, l'évolution spontanée du syndrome se poursuit.

En effet, même en l'absence de toute thérapeutique, la croissance se poursuit, lentement certes, mais bien au-delà de l'âge habituel. ALBEAUX-FERNET rapporte l'observation d'un sujet mesurant 1 m,39 à 16 ans et 1 m,50 à 26 ans. Ses cartilages de conjugaison non encore soudés à cet âge lui laissent la possibilité d'accroître encore sa taille.

DECOURT fixe l'âge de soudure spontanée des cartilages de conjugaison entre 30 et 40 ans.

Malgré l'accroissement de taille, l'aspect général ne subit que peu de changements.



En cas de lésions graves de l'hypophyse, le malade reste définitivement infantile et passera directement de l'enfance à la vieillesse, à moins que le développement d'une tumeur hypophysaire ne l'emporte prématurément de ses complications propres. De toute façon, ce sont des sujets très fragiles dont la vie est le plus souvent abrégée.

HOEPMANN, qui rapporte 16 cas pris dans la littérature, ne trouve que 4 sujets ayant dépassé l'âge de 40 ans (mais parmi ceux-ci, l'un a atteint l'âge de 91 ans). Ces sujets meurent surtout d'infections et la tuberculose semble particulièrement fréquente (4 cas sur 16). Mais, selon DECOURT, il est des cas où l'évolution est beaucoup plus favorable :

- en l'absence de tumeur hypophysaire, il arrive, qu'après quelques années de retard, même en l'absence de toute opothérapie, le développement finisse par se faire plus ou moins bien :

- la taille s'accroît quelque peu,
- des poils pubiens apparaissent,
- les autres caractères sexuels s'établissent plus ou moins nettement,
- les cartilages de conjugaison se soudent,

De petite taille et d'allure anormalement jeune, le sujet prend tout de même les apparences d'un adulte et peut même être capable de se reproduire. Il est alors fréquent de retrouver le même trouble dans la descendance.

Cette évolution favorable n'est cependant que très rarement signalée et l'infantilisme persistant est de beaucoup le plus fréquent.

The first of these is the fact that the
the second is the fact that the
the third is the fact that the

the fourth is the fact that the
the fifth is the fact that the
the sixth is the fact that the

the seventh is the fact that the
the eighth is the fact that the
the ninth is the fact that the

the tenth is the fact that the
the eleventh is the fact that the
the twelfth is the fact that the

the thirteenth is the fact that the
the fourteenth is the fact that the
the fifteenth is the fact that the

the sixteenth is the fact that the
the seventeenth is the fact that the
the eighteenth is the fact that the

the nineteenth is the fact that the
the twentieth is the fact that the

SIGNES BIOLOGIQUES

du

PANHYPOPITUITARISME PREPUBERTAIRE

L'étude biologique de ce syndrome va permettre :

- de préciser certains déficits hormonaux décelés cliniquement,
- de faire la preuve de leur origine hypophysaire,
- de montrer que l'atteinte des stimulines hypophysaires est plus globale que ne le laissait supposer la clinique, ce qui permet de parler de panhypopituitarisme.

Nous ne ferons que citer les résultats des différents examens qui sont pratiqués, leur signification ayant déjà été étudiée au chapitre de la physiopathologie.

- Le taux de phosphore minéral sanguin :

S'il est normal pour ALBEAUX-FERNET, diminué pour DECOURT (au-dessous de 35 mg. par litre), il est en tout cas insuffisant, compte tenu de l'augmentation transitoire qui se produit à l'âge de la puberté. DE GENNES cite aussi ce chiffre, mais remarque que cet abaissement est inconstant.

- Le métabolisme basal :

Est tantôt normal,
tantôt légèrement abaissé.

Cet abaissement est cependant plus important que ne paraîtrait le comporter le degré de l'insuffisance thyroïdienne (DECOURT).

- Le taux de cholestérol total :

Est parfois augmenté. Les chiffres de 2 g.50 à 3 gr. sont alors les plus fréquemment cités.

- La fixation d'iode radioactif au niveau du corps thyroïde est, le plus souvent, subnormale, mais s'abaisse rarement au-dessous de 10 à 20 % à la vingt-quatrième heure.

En tous cas, elle n'est jamais franchement abaissée comme dans l'insuffisance thyroïdienne primitive (au-dessous de 10%)

Les résultats variables de ces trois derniers examens tiennent au fait que la participation thyroïdienne dans ce syndrome est plus ou moins importante.

- L'épreuve de la Thyréostimuline : fait la preuve de l'origine hypophysaire de ce déficit :

L'injection de thyréostimuline fait, en effet, remonter le taux de fixation, mais il faut parfois 4 ou 5 injections consécutives pour réveiller une capacité normale de la sécrétion thyroïdienne (DE GENNES).

Le taux des stéroïdes urinaires est toujours inférieur à la normale, que ce soit :

- les 17 Céto-stéroïdes, et des taux de 1 à 2 mg. par 24 heures ne sont pas exceptionnels (DE GENNES),
- les 17 OH-stéroïdes dont le taux est fréquemment autour de 1 mg. par 24 heures (ALBEAUX-FERNET),
- les corticoïdes réducteurs totaux.

- L'épreuve à l'A.C.T.H. permet, là encore, de faire la preuve de l'origine hypophysaire de ce déficit :

La perfusion intra-veineuse d'A.C.T.H. :

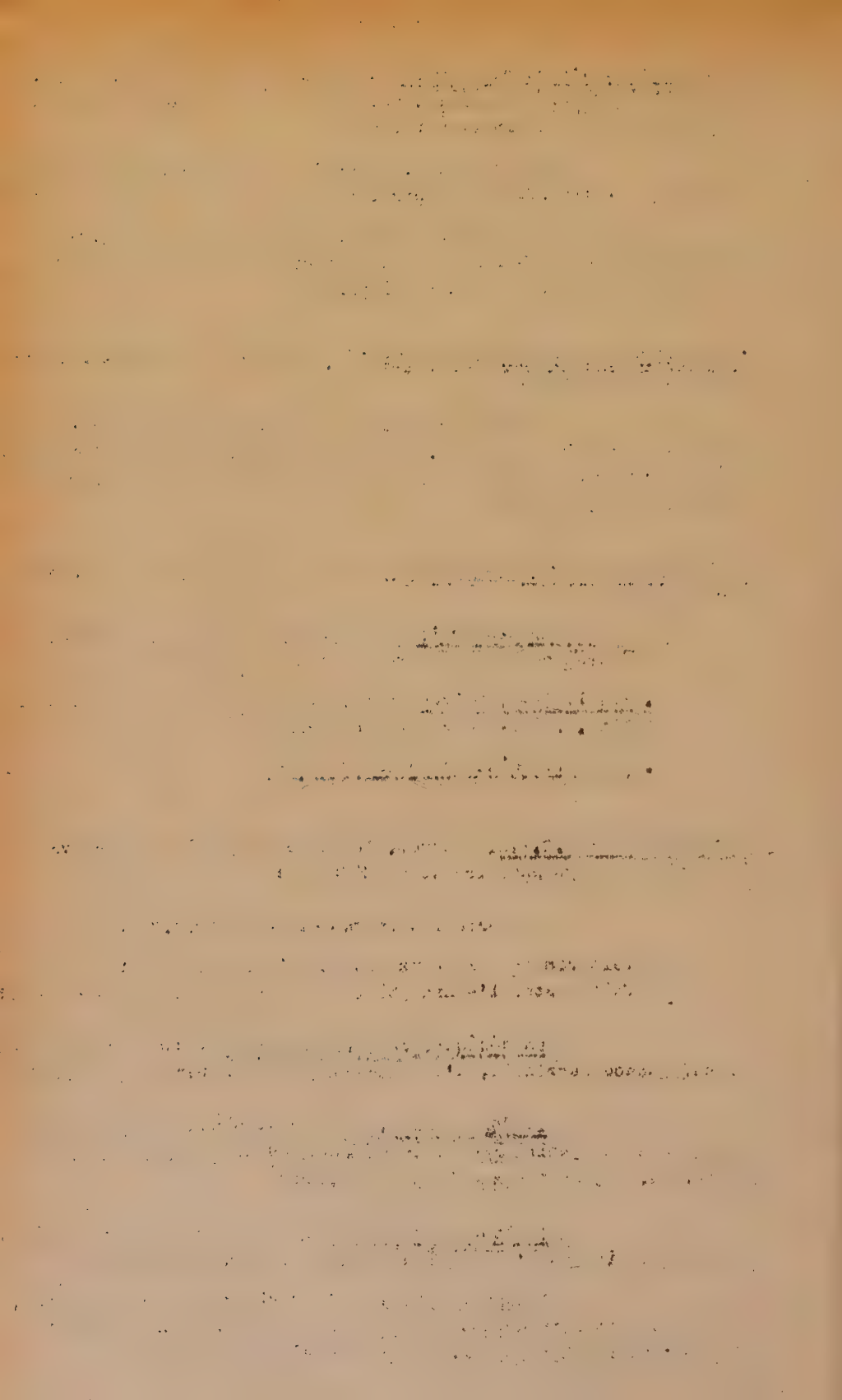
- fait remonter le taux des stéroïdes urinaires;
- fait chuter l'éosinophilie sanguine (Testo de THORN positif).

Un déséquilibre électrolytique, dans le sens d'une insuffisance surrénale, n'est observé que très rarement (DE GENNES).

Le dosage de F.S.H. (seul dosage courant d'une hormone hypophysaire montre un taux nul ou très faible (toujours inférieur à 3 unités souris par 24 heures).

La biopsie testiculaire, lorsqu'elle est pratiquée, révèle les images d'un testicule infantile, mais non détruit.

La constatation de la reviviscence testiculaire, après de fortes injections de gonadotrophine chorionique, montre bien l'origine hypophysaire de ce syndrome (DE GENNES).



Des perturbations sont enregistrées dans le métabolisme des glucides .

- La glycémie à jeun peut être basse, mais ce signe n'est pas constant.
- Par contre, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée (par voie orale ou par voie veineuse) est perturbée : les valeurs atteintes sont plus basses que normalement, d'où un aplatissement de la courbe.
- La sensibilité à l'insuline est augmentée. Mais souvent les épreuves ne sont pas pratiquées en raison des accidents d'hypoglycémie qu'elles peuvent entraîner.

Par contre, ALBEAUX-FERNET ne retrouve pas ce signe chez ses malades.

- L'action dynamique spécifique des protides est diminuée. Ce signe est retrouvé constamment.
- Le transit de l'eau est toujours perturbé. Au cours des épreuves de diurèse provoquée, l'élimination est très réduite et très retardée.

Au point de vue hématologique :

- La numération formule sanguine montre :
 - une anémie constante, dont les chiffres se situent entre 3 et 4 millions d'hématies, c'est une anémie normochrome.
 - une éosinophilie discrète.
 - une hypo-granulocytose (DECOURT), avec souvent leucopénie.

L'atteinte de la moëlle psseuse, responsable de ces troubles, sera mise en évidence par :

- Le médulogramme et
- L'hématocrite médullaire dont la technique et les résultats ont été publiés par DE GENNES et ses collaborateurs et qui montre une diminution de la couche nuclée.

1. The first part of the report is a general statement of the purpose and scope of the study.

2. The second part is a description of the methods used in the study.

3. The third part is a description of the results of the study.

4. The fourth part is a discussion of the results and their implications.

5. The fifth part is a conclusion and a list of references.

6. The sixth part is a list of appendices.

7. The seventh part is a list of figures and tables.

8. The eighth part is a list of footnotes.

9. The ninth part is a list of abbreviations.

10. The tenth part is a list of symbols.

11. The eleventh part is a list of units.

12. The twelfth part is a list of definitions.

13. The thirteenth part is a list of acknowledgments.

14. The fourteenth part is a list of references.

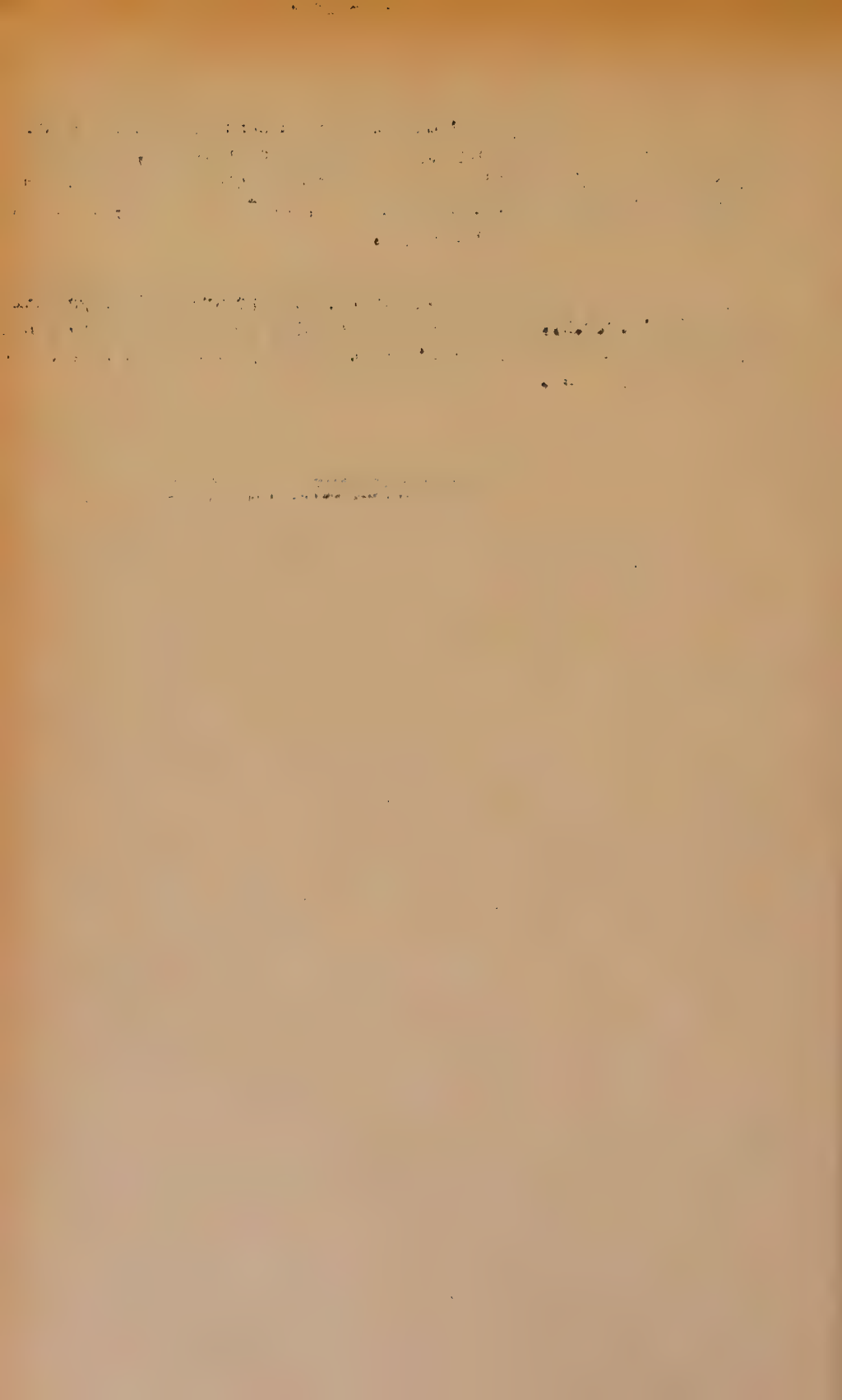
15. The fifteenth part is a list of appendices.

16. The sixteenth part is a list of figures and tables.

17. The seventeenth part is a list of footnotes.

L'ensemble des examens biologiques montre que toutes les fonctions hypophysaires sont touchées, mais à des degrés divers. Même en l'absence de signes cliniques ou avec des signes cliniques discrets, une fonction peut être touchée, comme en témoigne l'étude biologique.

D'autre part, les épreuves à la thyroestimuline, à l'A.C.T.H., la biopsie testiculaire après épreuve aux gonadostimulines, affirment l'origine hypophysaire des différents troubles endocriniens.



SIGNES RADIOLOGIQUES

du

PANHYPOPITUITARISME PREPUBERTAIRE

L'étude radiologique du squelette portera principalement sur :

- les points d'ossifications qui permettront de préciser l'âge osseux ;
- les cartilages de conjugaison ;
- la selle turcique dont l'aspect permettra parfois de préciser l'étiologie du syndrome.

Les radiographies du squelette des membres montrent des os grêles, aux corticales minces.

Quant à la date d'apparition des points d'ossification, l'accord n'est pas établi entre les différents auteurs :

- pour certains, ils apparaissent à la date normale, ou avec un faible retard (EVANS, LE MARQUAND) ;
- pour d'autres, ils apparaissent avec un retard en général important (LAUNAY, MITCHELL).
- pour ALBEAUX-FERNET, l'âge osseux est proche de l'âge statural (1 à 3 ans de décalage au plus),

En fait, il semble bien que l'importance du retard d'apparition des points d'ossification soit en rapport avec le degré d'insuffisance thyroïdienne, lui-même variable comme l'a montré l'étude biologique.

Par contre, on ne signale jamais de signes de dysgénésie épiphysaire.

Un autre fait marquant et absolument constant est l'absence de soudure des cartilages de conjugaison. Ce fait traduit, au premier plan, le défaut en hormones sexuelles.

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

THE HISTORY OF THE

Spontanément, cette soudure ne se fait pas et le sujet conserve son potentiel de croissance.

- pour ALBEAUX-FERNET, du fait de la brièveté de la vie de ces sujets, ils meurent sans que cette soudure ne se soit effectuée ;
- HORSTMANN cite le cas d'un sujet dont la longévité fut tout à fait exceptionnelle et qui mourut à l'âge de 91 ans, sans que ses cartilages de conjugaison ne soient soudés ;
- pour DECOURT, par contre, la soudure finit cependant par s'effectuer spontanément entre 30 et 40 ans.

La base du crâne garde une morphologie infantile avec un angle sphénoïdo-olivique trop ouvert, un clivus court, une selle turcique insuffisamment montée dans la cavité crânienne.

- . les sinus frontaux sont absents ou très réduits,
- . la voûte crânienne reste mince (DECOURT).

La selle turcique sera étudiée avec un soin particulier, car ses modifications peuvent faire porter le diagnostic étiologique devant le syndrome endocrinien que nous avons décrit.

- Tantôt, les signes sont évocateurs d'un adénome chromophobe, très rare chez l'enfant : selle turcique ballonnée et agrandie dans le sens antéro-postérieur, parois minces, apophyses clinoides antérieures et postérieures effilées. Le sinus sphénoïdal, normalement quadrilatère, devient triangulaire, par effondrement de son toit,
- Tantôt les signes sont évocateurs d'un crânio-pharyngiome : ces tumeurs n'agrandissent pas toujours notablement la selle turcique mais se révèlent le plus souvent par un signe pathognomonique : l'existence de calcifications souvent multiples, visibles dans la selle turcique ou plus fréquemment au-dessus d'elle.
- Tantôt une selle turcique aplatie avec un plancher horizontal, des apophyses clinoides postérieures renflées et un étage antérieur de la base du crâne très oblique en bas et en arrière pourront évoquer un kyste supra-sellaire.

Pour DECOURT, il y a un aspect radiologique qui pourrait témoigner d'une agénésie de la glande ou, tout au moins, de sa destruction très précoce par un processus pathologique : diminution de dimensions de la selle turcique qui paraît très exiguë, aplatie et quelquefois complètement fermée.

EN RESUME :

Les examens radiologiques donneront des renseignements utiles au diagnostic positif et différentiel. Ils permettront parfois de préciser l'étiologie, au cours du traitement, enfin, ils aideront à l'évaluation du potentiel de croissance osseuse.

ETIOLOGIE du PANHYPOPHYSEARISME PREPUBERTAIRE

S'il est des cas où l'étiologie de l'insuffisance hypophysaire de l'enfant est connue et vérifiée chirurgicalement ou anatomiquement, dans bien d'autres cas, elle reste imprécise, voire totalement inconnue.

On classera d'abord les tumeurs de l'hypophyse ou de la région hypophysaire ; elles ont des signes cliniques et radiologiques propres et des indications thérapeutiques précises :

- Les crânio-pharyngiomes : (ou tumeurs de la poche de RATHKE) sont les plus fréquentes ; 1 sur 2 tumeurs avant l'âge de 20 ans, d'après BERTHAUX.

- Les adénomes chromophobes sont rares avant l'âge de 20 ans :

3 cas sur 125 tumeurs d'après la statistique de DAVIDOFF
16 " " 164 " " " " " YOUNGHUSBAND.

J. BESANCON et KLOTZ rapportent une observation d'adénome chromophobe dont les signes se sont manifestés à l'âge de 8 ans.

- Les autres tumeurs sont encore plus rares : on peut citer d'après KRAUS :

- . fibrome, hémangiome de l'anto-hypophyse,
- . chordome, sarcome, tératomes à point de départ infundibulaire
- . kystes,
- . métastases (sarcomes et carcinomes),
- . lipomes,
- . gliomes de la post-hypophyse.

Ce sont des diagnostics qui ne sont faits, le plus souvent, qu'à l'examen de la pièce.

Le rôle d'un traumatisme crânien a pu être invoqué de même celui d'un traumatisme obstétrical. ALBEAUX-FERNET le retrouve dans 4 observations (sur 8 qu'il a publiées) d'infantilo-nanisme.

Les étiologies infectieuses sont difficiles à affirmer :

- la tuberculose (lésions caséuses) et la syphilis (goume) ont été retrouvées, surtout chez l'adulte ;
- souvent, une infection banale, sans complications neurologiques a pu précéder le syndrome, mais il est impossible d'affirmer un lien entre ces deux faits.
- parfois, une atteinte neurologique a précédé l'affection :
 - méningite (en particulier méningite tuberculeuse),
 - méningo-encéphalite.

L'atteinte dépasse alors la seule hypophyse et ALBEAUX-FERNET parle alors d'infantilisme d'origine cérébrale.

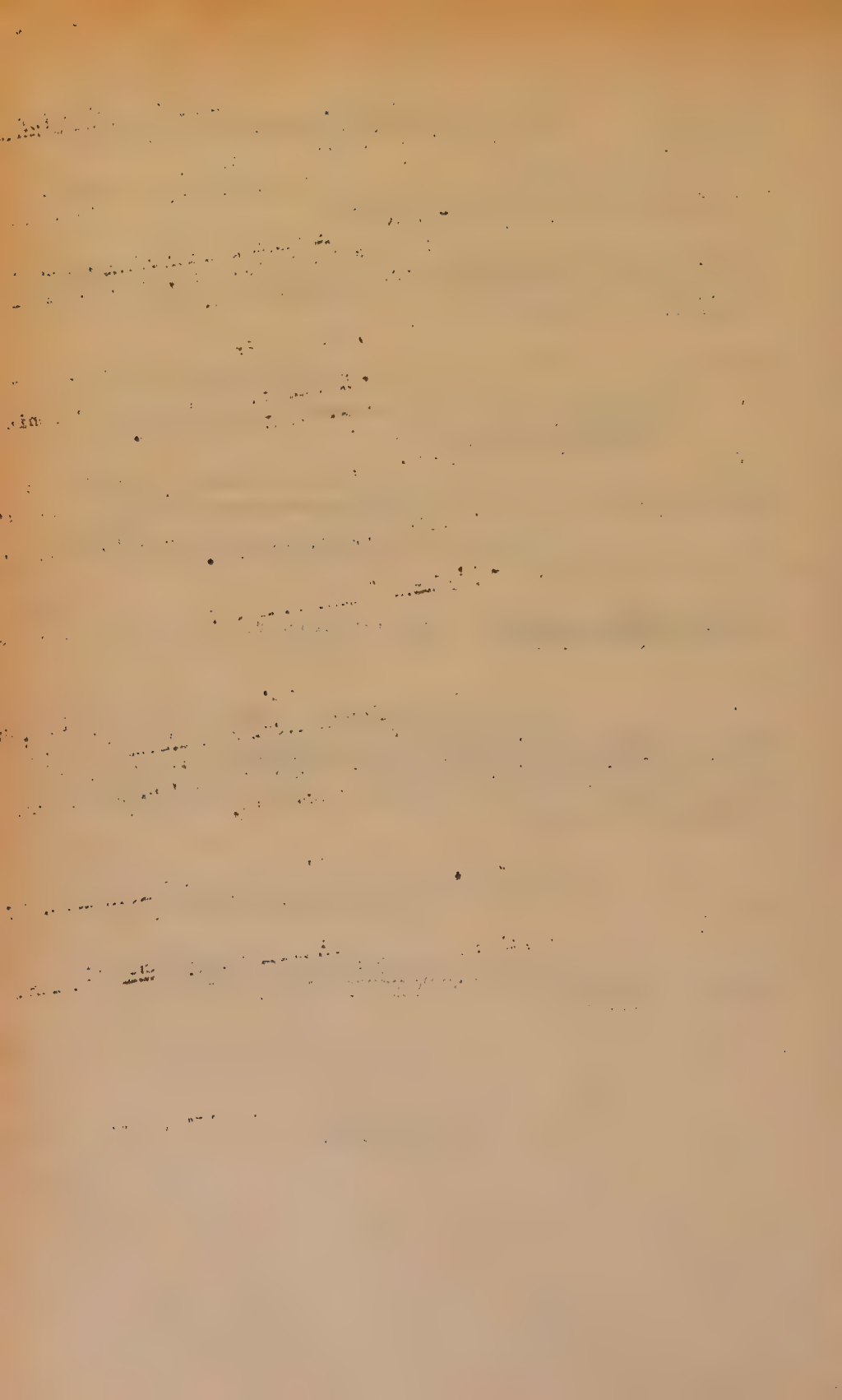
Ce sont ces formes qui s'accompagnent de signes d'atteinte hypothalamique.

- l'arachnoïdite basillaire en est à rapprocher.

Tout épisode pathologique susceptible de s'accompagner de perturbations circulatoires importantes peut donner naissance à des lésions nécrotiques hypophysaires (PLAUT). Cette étiologie est beaucoup moins fréquente chez l'enfant que chez l'adulte (syndrome de SHEENAN en particulier).

L'influence des chocs psycho-affectifs n'est pas prouvée.

Très souvent aucune étiologie précise ne peut expliquer ce syndrome.



TRAITEMENT du PANHYPOPITUITARISME PREPUBERTAIRE

Le thérapeutique des états d'insuffisance hypophysaire se présente dans des conditions différentes.

S'il existe une tumeur hypophysaire, il faut agir sur elle en temps utile, soit par la radiothérapie, soit par l'extirpation chirurgicale et ceci moins dans l'espoir de voir rétrocéder le syndrome d'insuffisance que pour prévenir l'apparition ou l'aggravation des troubles visuels. Nous n'en discuterons ni les indications, ni les techniques.

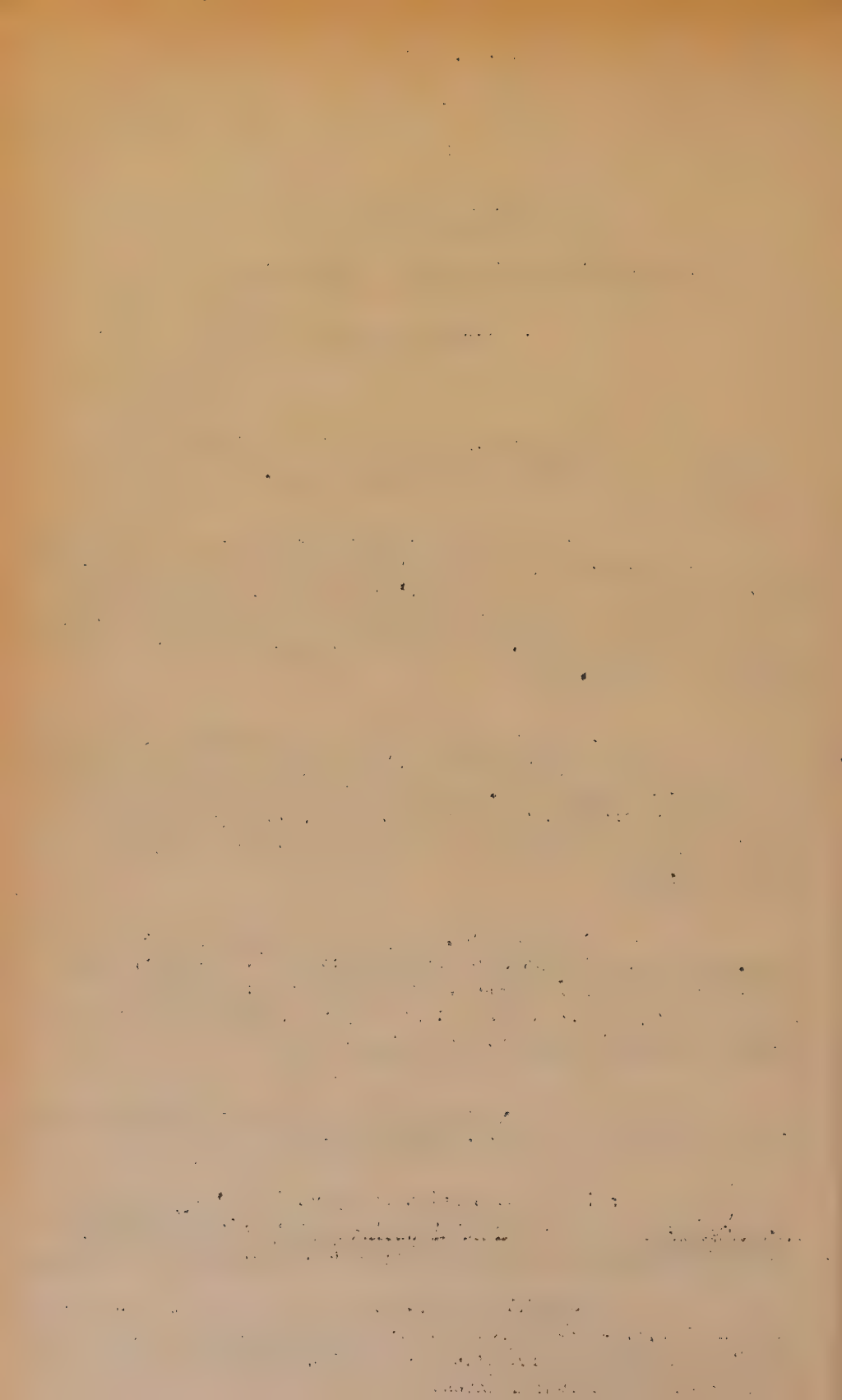
Mais, le plus souvent, l'insuffisance hypophysaire n'est pas fonction d'une tumeur et l'on ne peut alors faire appel qu'à une thérapeutique hormonale. Dans ces conditions, il serait satisfaisant de prescrire un traitement substitutif, groupant les principales hormones hypophysaires ou des extraits actifs, doués des mêmes propriétés.

Expérimentalement, les résultats obtenus sont excellents. Chez le rat hypophysectomisé, il est possible de faire reprendre la croissance grâce à des extraits hypophysaires ou à l'hormone somatotrope purifiée et de faire apparaître les caractères sexuels secondaires grâce aux gonadostimulines.

Chez l'homme, malgré de nombreuses tentatives, on n'a jamais obtenu de résultats aussi favorables.

Parmi les préparations commerciales d'extraits hypophysaires, dont on dose l'activité somatotrope en Unités-rat, aucune ne donne actuellement de résultats probants sur la croissance.

DECOURT, qui a utilisé des doses de 5 à 100 Unités-rat par jour en intra-musculaire, pendant des périodes de deux mois, n'a jamais acquis la certitude d'une action bien nette. Il juge ces doses comme sans doute insuffisantes.



De plus, l'utilisation des extraits hypophysaires doit se faire avec certaines précautions :

- emploi de préparations récentes car leur activité décroît assez rapidement ;
- utilisation de la voie parentérale, car les extraits sont inactifs per os ;
- prescription de cures discontinues, séparées par des intervalles libres de durée au moins égale, pour éviter l'apparition rapide d'une résistance où le rôle soupçonné des anti-hormones est difficile à mettre en évidence.

Pour corriger le déficit thyroïdien, l'hormone thyroïdienne ne donne pas de résultats supérieurs à l'opothérapie thyroïdienne dont l'emploi est plus facile, sous réserve d'une surveillance régulière. Si les extraits thyroïdiens risquent, chez l'adulte, de faire apparaître une insuffisance surrénale aiguë, cet accident n'a jamais été signalé chez l'enfant ou l'adolescent ;

Les doses d'extrait thyroïdien élevées jusqu'à la limite de la tolérance, ont sur la croissance une efficacité certaine mais assez réduite (DECOURT).

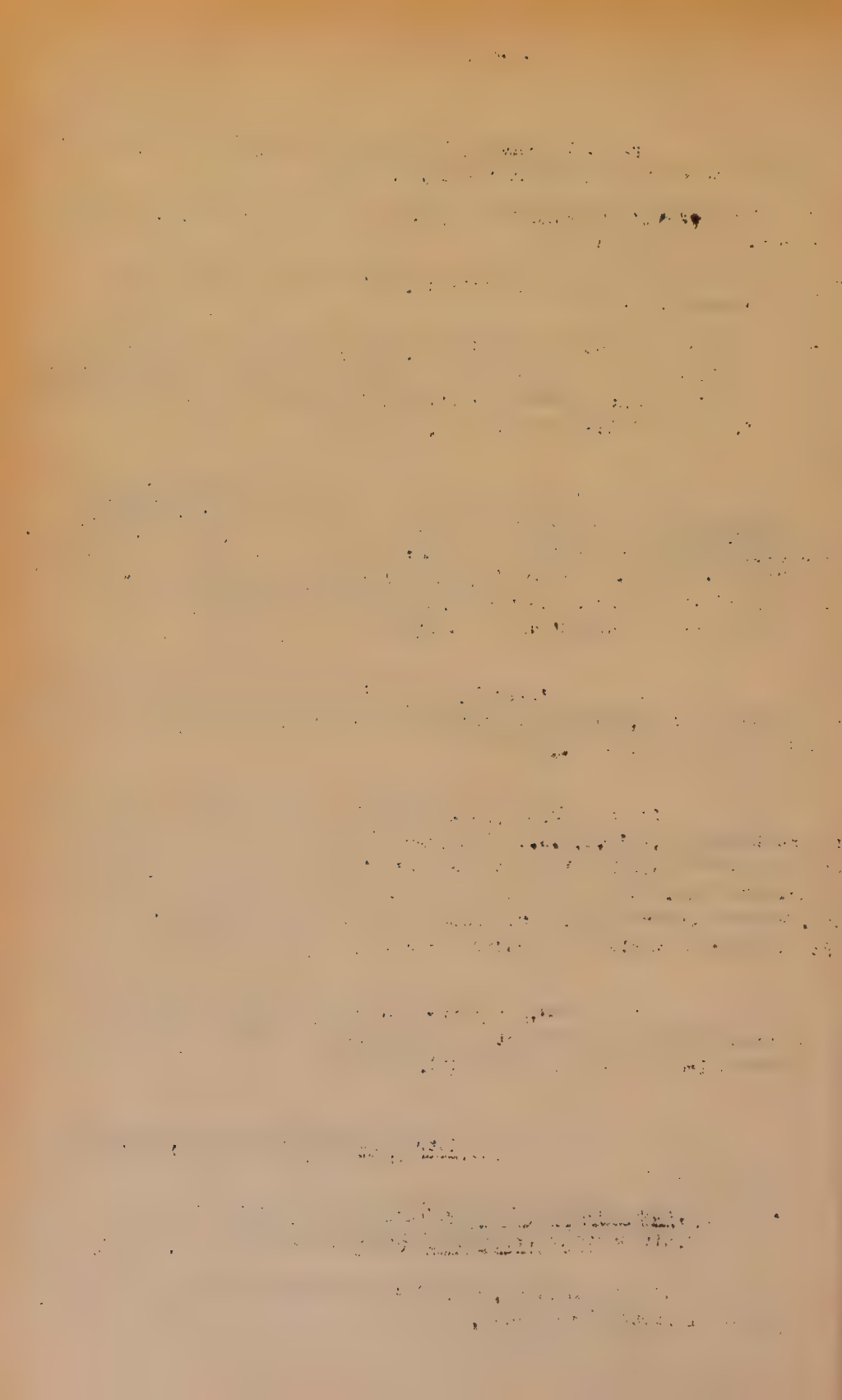
L'hormone hypophysaire dont l'emploi est le plus généralement répandu, l'A.C.T.H., ainsi que les hormones surrénales (au premier plan desquelles la cortisone) n'ont que peu d'indications chez l'enfant, du fait de la discrétion des signes d'hypocorticisme, contrairement à ce qui se passe chez l'adulte, où ils peuvent dominer le tableau et conditionner le pronostic.

Tout au plus, emploie-t-on ces hormones chez l'adolescent à l'occasion d'une intervention chirurgicale, pour tumeur hypophysaire par exemple (DECOURT).

A la place des gonadotrophines hypophysaires, on emploie :

- . la gonadotrophine sérique (riche en F.S.H.)
- . et surtout la gonadotrophine chorionique (riche en I.C.S.H.)

Elles agissent., non seulement sur le développement sexuel, mais aussi sur la croissance.



LEDERER a rapporté des succès qu'il attribue à un effet de stimulation de la sécrétion androgène du testicule, et peut-être de la surrénale, d'où anabolisme protéique indispensable à la croissance.

Les résultats semblent meilleurs dans le sexe masculin.

DECOURT pense qu'il a intérêt à utiliser les deux gonadotrophines, soit en les alternant, soit, encore mieux, simultanément. Il emploie des doses élevées (1.000 à 1.500 Unités de gonadotrophine chorionique par jour, pendant deux mois). Après la cure, les résultats sont jugés sur le dosage des stéroïdes urinaires et éventuellement la biopsie testiculaire. Si les résultats sont favorables, il renouvelle les séries, avec des périodes de repos de deux mois entre chacune.

En effet, l'emploi des gonadotrophines requiert les mêmes précautions que celui des extraits hypophysaires, les deux principaux risques du traitement étant la production d'anti-hormones et le blocage hypophysaire.

De plus, chez la fille, les gonadotrophines chorioniques risquent de faire apparaître une polykystose ovarienne.

Cependant, les résultats inconstants des traitements précédents, les données thérapeutiques empiriques et les travaux expérimentaux (LICHTWITZ) ont conduit à l'emploi de plus en plus fréquent des hormones sexuelles.

Leur action est double, tant sur la croissance que sur les caractères sexuels :

- avant l'âge de la puberté, les doses employées devront viser à obtenir un gain de taille, sans effet, indésirable à cet âge, sur les caractères sexuels ;
- passé l'âge de la puberté, les doses seront augmentées pour obtenir des signes de virilisation, souhaitables sur le plan psychologique, lorsque la taille est suffisante (ALBEAUX-FERNET).

De nombreuses observations faisant état, à la suite de ces traitements, d'une action sur les caractères sexuels, et surtout d'un gain de taille, ont été publiés par différents auteurs, cependant, les produits utilisés et les techniques d'administration sont variables :

- Les oestrogènes n'ont qu'une action excitatrice sur l'hypophyse qu'à condition d'être prescrits à petites doses, pendant des périodes très limitées (LICHTWITZ).

Certains les emploient, quel que soit le sexe du malade (FERRIER, ALBEAUX-FERNET), par exemple, sous forme de dihydrofolliculine, en solution d'1 mg. pour 10 cm³, par voie perlinguale : 200 gouttes en 15 jours, soit 4/10 de mg. en modifiant ensuite les doses, suivant les résultats obtenus.

On peut aussi utiliser le benzoate d'oestradiol, en injection intra-musculaire, 1 mg. trois à cinq fois par mois (BRICAIRE), ou les oestrogènes synthétiques et notamment le diéthylstilboestrol à petites doses pendant dix à quinze jours par mois (BRICAIRE, ALBEAUX-FERNET).

Les résultats semblent satisfaisants et les inconvénients mineurs au-dessus de quinze ans. Pour FERRIER, l'échec total est très rare et doit faire soupçonner une cause organique.

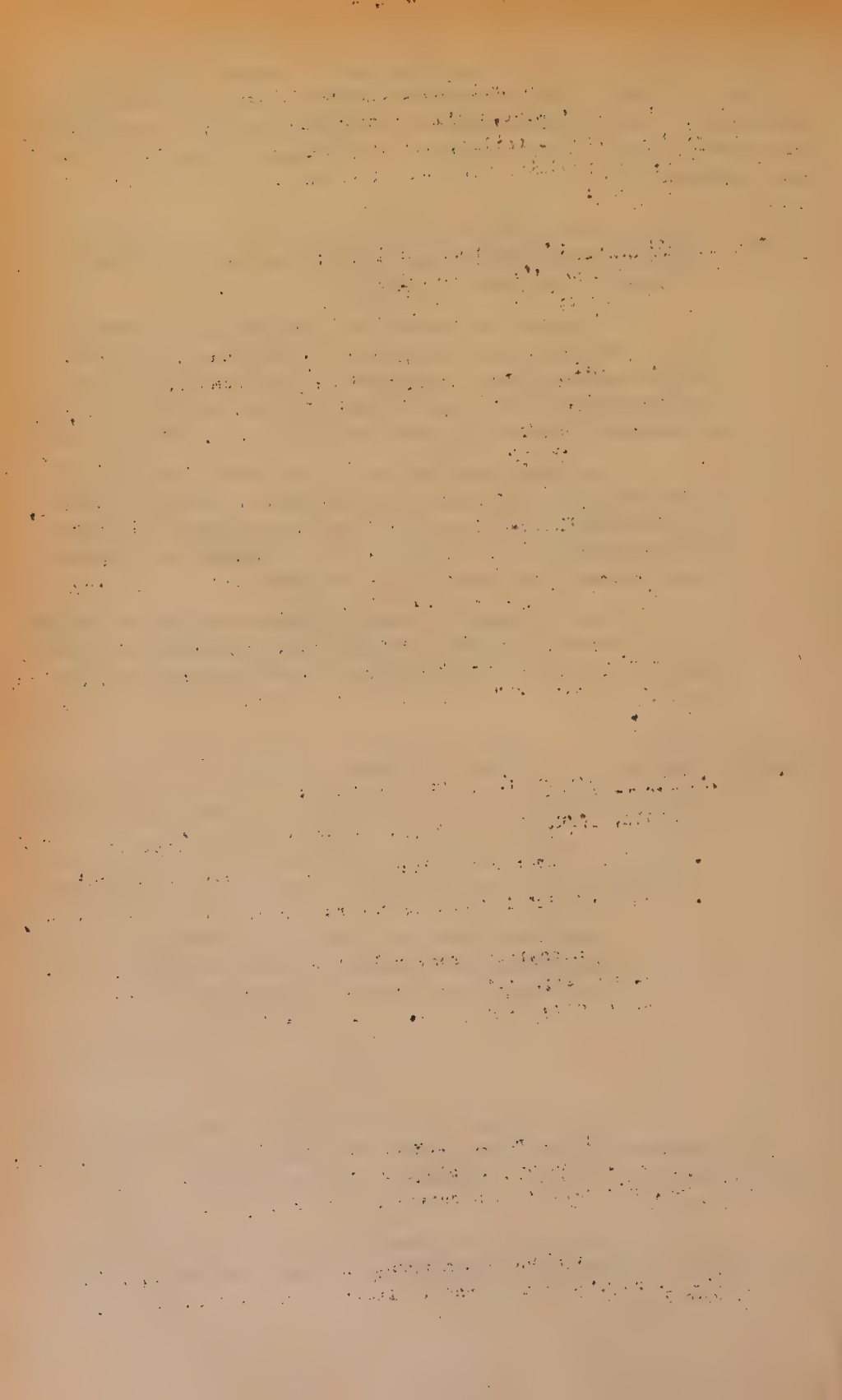
- Les androgènes ont aussi leurs partisans :

- KLOTZ, LICHTWITZ les emploient chez les malades des deux sexes,
- DECOURT de préférence dans le sexe masculin, ainsi qu'
- ALBEAUX-FERNET lorsque le retard sexuel est très important.

Méthyltestérone à la dose de 5 à 15 mg. par jour per os, ou Propionate de testérone à la dose de 25 mg. en injection intra-musculaire, toutes les semaines.

Les hormones sexuelles ont été longtemps considérées comme dangereuses, risquant de bloquer l'hypophyse et d'arrêter la croissance, par soudure des cartilages de conjugaison.

Ces risques demeurent en cas de surdosage, mais sont minimes lorsqu'on reste dans la limite des doses indiquées.



Il faudra donc établir une surveillance radiologique régulière de la maturation osseuse au cours du traitement dans les deux sexes.

En outre, chez la fille, il faudra surveiller l'apparition de troubles des règles au cours d'un traitement folliculinique, ou de signes de virilisation au cours d'un traitement androgénique.

Il faut connaître les risques de ce traitement par les hormones génitales, afin de les éviter dans la mesure du possible, mais il n'en demeure pas moins que ce traitement est le plus efficace à l'heure actuelle pour accélérer la croissance dans l'hypopituitarisme prépubertaire.

O B S E R V A T I O N

Ayant rappelé les principaux signes de l'hypopituitarisme prépubertaire, nous rapporterons une observation d'infantilisme pour lequel nous avons évoqué le diagnostic d'insuffisance fonctionnelle hypophysaire.

L'enfant M.... Georges, est né le 16 Mars 1945 à Saint-Mélo et habite cette ville.

C'est au mois de septembre 1956 qu'il est vu pour la première fois à la consultation du Docteur GRENET, à l'hôpital Hérold à Paris, où il vient consulter pour un défaut de croissance :

Agé de 11 ans 1/2, il a une taille de 117 cm, et un poids de 22 kg. 600, chiffres qui correspondent à peu près au poids et à la taille d'un enfant de 7 ans.

On note dans les antécédents :

- un accouchement à terme, par le siège, l'enfant n'ayant pas crié tout de suite et du être réanimé pendant un temps qu'il n'a pas été possible de faire préciser.
- une infection staphylococcique dans les premiers jours de la vie avec un abcès de la région cervicale antérieure qui a été opéré à 13 jours.
- La croissance au cours des premiers mois a été surveillée et n'a présenté aucun caractère particulier.
- une anémie sévère a été découverte vers l'âge de 10 mois (1.000.000 à 1.500.000 hématies/mm³ disent les parents ; ils n'en connaissent pas le type).

Sous l'influence du traitement la réparation a été rapide, mais n'a jamais été complète, malgré les divers traitements prescrits au cours de l'enfance (fer, extrait de foie, vitamines).

A l'âge de 10 ans, une numération pratiquée en ville a montré : 3.260.000 hématies/mm³.

- C'est vers l'âge de 6-7 ans, que l'insuffisance du développement staturo-pondéral a été constatée par les parents. Depuis, le retard n'a fait que s'accroître.
 - Cet enfant a eu des maladies infectieuses banales (coqueluche, rougeole, varicelle, oreillons) sans aucune complication neurologique.
 - L'attention de sa mère n'a été attirée par aucun autre symptôme que le développement insuffisant.
 - . l'appétit, les fonctions digestives, le sommeil sont normaux.
 - . c'est un enfant calme, lent, un peu "trop sage", dit la mère. Ce ralentissement physique et intellectuel s'est manifesté en même temps que le ralentissement de la croissance.
 - . à l'école, il va entrer au cours moyen 2^{ème} année, ce qui représente un retard scolaire d'un an environ. Son travail est moyen.
 - . enfin, il n'a pas de troubles du caractère que pourraient lui valoir sa taille insuffisante.
 - Au point de vue familial :
 - . ses parents sont de taille moyenne (père : 1m.72
mère : 1m. 58)
 - . son père aurait eu une croissance très lente, et bien que toisé fréquemment aurait constaté un gain de taille de 2 cm. vers l'âge de 30 ans.
 - . l'enfant a une sœur âgée de 9 ans et un frère âgé de 8 ans, leur croissance est normale, et ils sont l'un et l'autre plus grands que lui.
- L'examen pratiqué, lorsqu'on voit l'enfant pour la première fois (septembre 1956) montre :
- un défaut évident de développement staturo-pondéral :
 - . taille : 117 cm.
 - . poids : 22 kg. 600 chez cet enfant âgé de 11 ans 1/2.

- L'examen clinique n'offre que peu de signes qui pourraient orienter vers une atteinte endocrinienne :

- . absence de la queue du coucail,
- . peau pâle, faisant penser à une anémie plus grave que celle découverte ;
- . pigmentation très faible, en particulier au niveau des mammelons ;
- . cheveux fins, blond très clair, plus clair que chez les frère et soeur ;
- . l'absence de poils axillaires et pubiens n'est pas encore anormale à cet âge.

Par contre :

- . la langue est de volume normal, il n'y a pas d'augmentation du volume de l'abdomen, pas d'hypotonie des muscles abdominaux ;
- . les testicules sont haut situés, mais de volume normal ;
- . le développement du sujet est harmonieux, le crâne et la face sont en rapport avec le reste du corps.

Il est en train de perdre sa première dentition (incisives, supérieures actuellement) ce qui correspond à un âge dentaire de 7 ans)

L'aspect et la morphologie sont donc sensiblement normaux pour l'âge apparent de cet enfant, qui est de 7 à 8 ans.

Le reste de l'examen clinique est normal, en particulier, au point de vue :

- . cardio-vasculaire (T.A. 10/7),
- . pulmonaire
- . abdominal
- . des aires ganglionnaires

La cuti-réaction est négative.

- Au point de vue intellectuel :

Le test de BINET et SIMON donne un âge de 8 ans et 9 mois, et un quotient intellectuel de 86 (étant donnée la sévérité habituelle de l'examinateur, on peut considérer ces chiffres comme une limite inférieure),

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

Il s'agit, dit l'examineur, d'un enfant timide et gentil, qui se prête volontiers à l'examen après un temps d'inhibition ; ses gestes sont fins et précis, il dessine bien.

- Divers examens complémentaires sont pratiqués :

- albuminurie = 0
- urée sanguine = 0,35 g/l.
- cholestérol total = 2,35 g/l.
- estérifié = 1,90 g/l
- la numération formule sanguine : montre une anémie légère et une leucocytose avec éosinophilie. Une infection latente (rhino-pharyngée) est peut-être responsable de cette leucocytose :

hématies : 4.060.000/mm³
hémoglobine : 80 %
valeur globulaire : 1

leucocytes : 12.600

{ Poly neutro : 43 %
éosino : 12 %
lymphocytes : 37 %
monocytes : 8 %

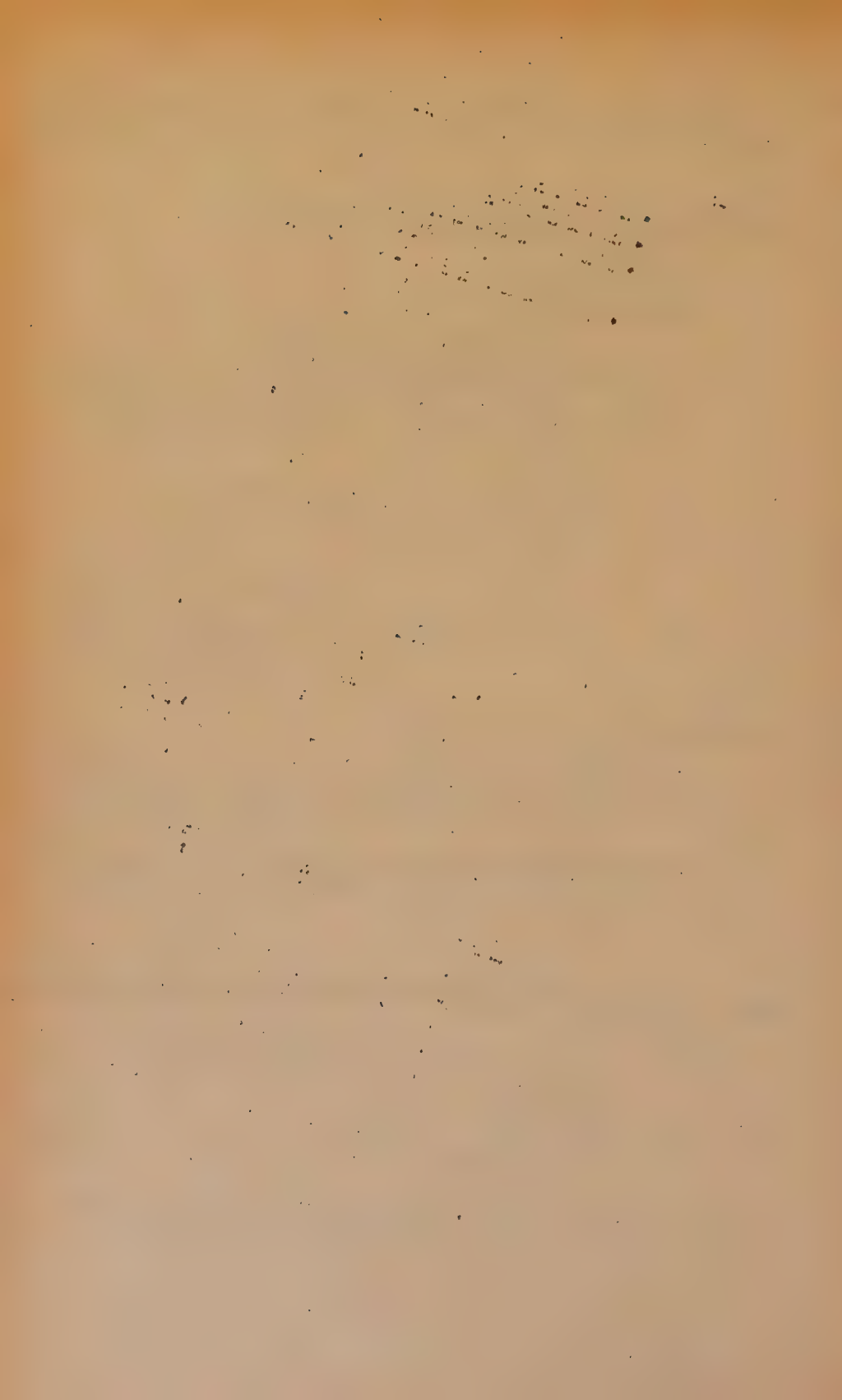
- Des radiographies sont pratiquées :

- du crâne : il est normal ; le développement de la voûte et de la base sont parallèles ; la selle turcique n'est pas déformée ; il n'y a pas de calcification à son niveau.
- des hanches, des coudes, des poignets : elles mettent en évidence un retard osseux correspondant à peu près au retard staturo-pondéral.

Il y a un retard d'apparition des points d'ossification, en particulier manquent :

- le point du petit trochanter = âge moyen d'apparition : 10 ans
- " trochléen = " " " : 9 "
- " épicoondylien = " " " : 11 "
- " scéocrânien = " " " : 9 ans
- le 2ème point scaphoïdien = " " " : 10 "

Par contre, les points d'ossification apparus sont normaux, il n'y a aucun signe de dysgénésie épiphysaire.



Au terme de cet examen, il restait à chercher une cause à cet important défaut de croissance :

- il n'y a pas de carence alimentaire, pas de trouble digestif.
- il semble que l'on puisse écarter une cause viscérale, cardiaque ou rénale ; on prévoit cependant de faire des urographies intra-veineuses.
- l'hypothyroïdie n'est pas retenue car :
 - . il s'agit d'un nanisme harmonieux, rien dans la morphologie ou l'aspect n'évoque le myxoedème,
 - . si le taux du cholestérol sanguin est un peu augmenté, il n'y a aucun signe radiographique, de dysgénésie épiphysaire,
 - . enfin, le quotient intellectuel est peu diminué.

On prévoit, cependant, de faire une épreuve de fixation d'iode radio-actif.

- Le nanisme hypophysaire est écarté .
- Quant au retard simple de croissance, l'intensité des symptômes semble trop importante pour que l'on puisse en parler.

Toutefois, on décide de revoir l'enfant au bout de 6 mois, pour faire un nouveau bilan comparatif. Il est mis en attendant à un traitement par l'extrait thyroïdien (5 cg. par jour, 5 jours par semaine).

L'enfant est revu au mois de Mars 1957 :

- . il mesure 120 cm. et pèse 22 kg., c'est-à-dire que son poids est stationnaire et qu'il a grandi de 3 cm. en 6 mois.

L'examen clinique est identique au précédent,

On fait pratiquer des examens complémentaires :

- Numération formule sanguine qui montre la persistance de l'anémie

. hématies	: 3.520.000/mm ³	
. leucocytes	: 12.000/mm ³	{ Poly neutro : 37 %
		{ " éosino : 6 %
		{ lymphocytes : 53 %
		{ monocytes : 4 %

1. The first part of the report is devoted to a general survey of the situation in the country.

2. The second part contains a detailed analysis of the economic situation.

3. The third part deals with the social and cultural aspects of the situation.

4. The fourth part discusses the political situation and the role of the government.

5. The fifth part contains conclusions and recommendations.

6. The sixth part is a summary of the main findings of the report.

7. The seventh part contains a list of references.

8. The eighth part is a list of appendices.

9. The ninth part contains a list of tables and figures.

10. The tenth part is a list of footnotes.

11. The eleventh part contains a list of abbreviations.

12. The twelfth part is a list of symbols.

13. The thirteenth part contains a list of acronyms.

14. The fourteenth part is a list of initialisms.

15. The fifteenth part contains a list of contractions.

16. The sixteenth part is a list of abbreviations.

17. The seventeenth part contains a list of symbols.

18. The eighteenth part is a list of abbreviations.

19. The nineteenth part contains a list of symbols.

20. The twentieth part is a list of abbreviations.

21. The twenty-first part contains a list of symbols.

22. The twenty-second part is a list of abbreviations.

- Urée sanguine : 0,30 g./l.

- Urographies intra-veineuses : la morphologie pyélo-calicielle urétérale et vésicale est normale.

L'élimination est normale.

- Une épreuve de fixation d'iode radio-actif : est pratiquée, dans les conditions requises, à l'Institut Gustave Roussy à Villejuif :

La fixation est inférieure à la normale : 10 % à la 6ème heure
13 % " 24ème "

On poursuit le traitement par extrait thyroïdien et vitamine B 12.

L'enfant est revu en Octobre 1957 :

il mesure 122 cm. et pèse 22 kg. 800; il n'a donc grandi que de 2 cm. en 6 mois et pris 800 g.

Son aspect n'a pas changé, il est toujours très pâle et il semble que sa peau sèche un peu plus lorsqu'on interrompt le traitement par l'extrait thyroïdien.

Sous l'influence de ce traitement, ses parents trouvent que l'appétit est meilleur et que l'enfant est plus éveillé. En outre, son rendement scolaire a été meilleur,

- Une numération et formule sanguine montrent la persistance de l'anémie, de l'éosinophilie et de la neutropénie.

Hématies : 3.830.000/mm³

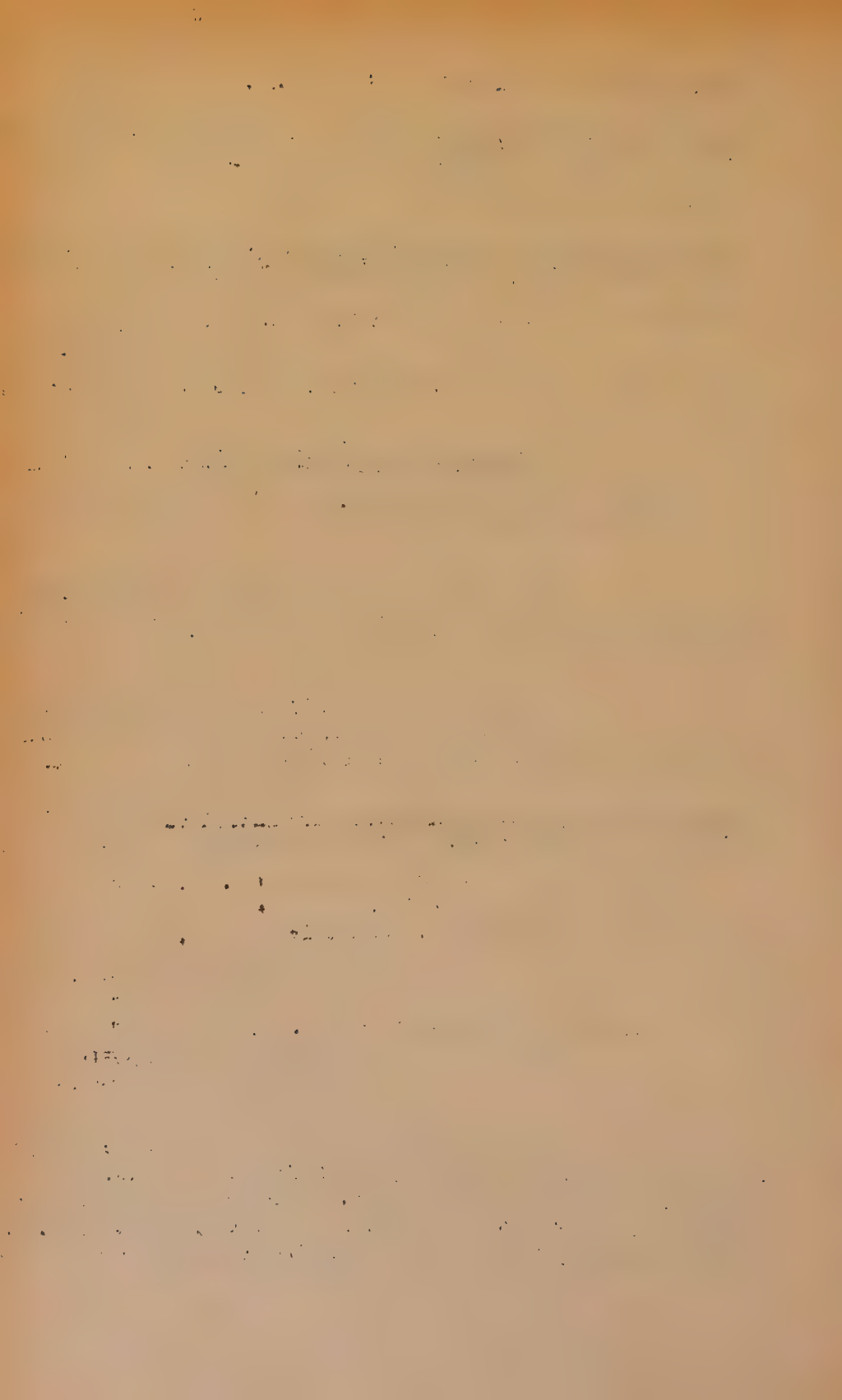
Hémoglobine : 75 %

Valeur globulaire : 7.000/mm³

Leucocytes : 7.000/mm³

{ Poly neutro : 31 %
" eosino : 6 %
" baso. : 1 %
{ lymphocytes : 56 %
monocytes : 6 %

Sur les conseils du Docteur LEPRAT, on envisage une hospitalisation à l'Hôpital Broussais, dans le service du Professeur DE CENNES, où des examens complémentaires pourront être pratiqués, en particulier après F.S.H. et A.C.T.H., car on suspecte, devant ce syndrome, un déficit ante-hypophysaire global.



La famille accepte le principe de l'hospitalisation mais désire que celle-ci n'ait lieu que dans quelques mois.

En attendant, on poursuit le traitement par extrait thyroïdien et vitamine B 12. Tout traitement sera interrompu au moins deux mois avant l'hospitalisation, pour ne pas fausser les examens qui seront pratiqués, en particulier l'épreuve à la T.S.H.

C'est seulement en Avril 1958 que cette hospitalisation a lieu.

- . l'enfant est âgé de 13 ans ;
- . il mesure 1 m.25 et pèse 24 kg. 600.

Il est suivi depuis 18 mois et il n'a grandi, pendant cette période, que de 8 cm.

Son aspect et sa morphologie n'ont pas subi de changement appréciable, il n'y a toujours aucun signe prépubertaire. Tout concourt à donner à cet enfant âgé de 13 ans un âge apparent de 8 ans.

Ce nanisme ne présente aucun caractère dysharmonieux. Le sujet semble bien proportionné, comme en témoignent ses mensurations :

- . taille : 125 cm.
- . distance épine iliaque antéro-supérieure/ pointe de la malléole externe : 67 cm.
- . distance acromion/pointe de la styloïde radiale : 39 cm.
- . tour de tête : 51 cm.
- . tour du cou : 29 cm.

Pour préciser les troubles endocriniens, de nombreux examens de laboratoire sont pratiqués au cours de cette hospitalisation :

- le métabolisme basal est abaissé : -14 %
- le cholestérol total est augmenté : 2,60 g/l.
- la fixation d'iode radio-actif au niveau du corps thyroïde est abaissée :
 - = après 6 heures : 4 %
 - = " 24 " : 20 %

Le fixation est augmentée considérablement après épreuve à la $T_2S_2H_2$:

= après 6 heures : 31 %
= " 24 " : 31 %

- la phosphorémie est abaissée, surtout compte-tenu de l'âge : 32 mg/l.
- le taux des stéroïdes urinaires : est nettement augmenté par l'administration d'A.C.T.H.₄ (12 mg/ par voie intra-veineuse).

	Avant A.C.T.H. ₄	Après A.C.T.H. ₄	
		1er jour	2ème jour
• 17 Céto-stéroïdes	4,8 mg.	9,7 mg.	5,7 mg.
• 17 Hydroxy-corticoïdes	1,5 mg.	5,1 mg.	2,1 mg.

- De même, le test de Thorn montre une chute importante du taux des éosinophiles sanguins après l'administration d'A.C.T.H.

Eosinophiles : { avant A.C.T.H.₄ = 338
 { 8 heures après = 130, chute : 62 %
 { 24 " " = 144 " : 57 %

- L'élimination urinaire de $F_2S_2H_2$ est indosable, inférieure à 5 unités-souris par 24 heures.
- La glycémie est basse : 0,67 g./l.
et l'épreuve d'hyparglycémie provoquée montre un aplatissement de la courbe, avec comme valeurs :

• glycémie de départ : 0,67 g./l.
• après injection de glucose : { 1,03
 { 0,95
 { 0,75
 { 0,87

- Au point de vue hématologique :

• La numération et formule sanguine montrent une anémie moins importante que lors des précédents examens, et, d'autre part, une neutropénie et une éosinophilie discrète, qui ont été retrouvées lors de tous les examens :

Hématies : 4.400.000/mm³
Hémoglobine : 80 %
Valeur globulaire : 0,90

Leucocytes : 6.400/mm³ { Poly neutro : 32 %
 { " Eosino : 5 %
 { " baso : 2 %
 { lymphocytes : 53 %
 { monocytes : 8 %

• le fer sérique est diminué : 91 gamma/l.

• le médulogramme montre une diminution des érythroblastes matures :

Myéloblastes	=	0,5	}	77 %
Promyélocytes	=	0,5		
Myélocytes neutro	=	23,5		
" éosino	=	5,5		
Métamyélocytes neutro	=	21		
" éosino	=	3		
Poly neutro	=	21		
" éosino	=	1	}	
Grands lympho	=	2		
Monocytes	=	2		
Plasmocytes	=	0,5		
Erythroblastos baso.	=	7,5		
" polych.	=	7	}	18,5 %
" acido.	=	4		

• l'hématocrite médullaire montre :

Globules rouges	= 31 %
Couche nucléé	= 5 %
Graisse	= 1 %

- Les examens orientés sur la recherche d'une tumeur intra-crânienne restent négatifs.

• examen du liquide céphalo-rachidien :

Albumine	= 0,20 g./l.	}	pour 3 Nageotte
L.R.	= 5,6 lymphocytes		
L.C.	= 6,4 "		
B.M.	= -		

• le fond d'oeil
• et le champ visuel } sont normaux.

Au terme de ces examens, en confrontant les signes cliniques, radiologiques et biologiques, réunis au cours de 18 mois pendant lesquels l'enfant a été suivi, il reste à préciser l'origine de ce nanisme.

- Une cause viscérale (cardiaque ou rénale) ou une cause métabolique ont déjà été éliminées au profit d'une cause endocrinienne.

- Parmi les causes endocriniennes, l'insuffisance thyroïdienne était déjà écartée devant :

- la morphologie harmonieuse,
- le niveau intellectuel satisfaisant,
- l'absence de signes de dysgénésie épiphyseaire,

auxquels on peut maintenant ajouter :

- l'épreuve de fixation d'iode radio-actif au niveau du corps thyroïde, avant et après administration de T.S.H.

- Par contre, de nombreux arguments sont en faveur d'une insuffisance hypophysaire globale :

- le nanisme harmonieux,
- l'abaissement du métabolisme basal,
- le phosphorémie basse,

qui traduisent essentiellement le défaut en hormone somatotrope,

- l'augmentation importante de la fixation d'iode radio-actif après T.S.H. qui montre que l'hypothyroïdie est ici secondaire au déficit en thyroïdostimuline,
- le test de Thorn,
- l'accroissement de l'élimination des stéroïdes urinaires après A.C.T.H.

qui montrent que l'hypocorticisme est bien secondaire au déficit en corticostimuline.

- le trouble du métabolisme glucidique est objectivé par la glycémie basse et l'aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée,
- l'anémie persistante traduit le défaut en hormone érythropoïétique,
- l'absence de signes cliniques de puberté ne peut encore être un argument chez ce sujet âgé seulement de 13 ans, mais déjà on peut retenir le taux nul de F.S.H. (sachant que la puberté biologique précède de 1 à 2 ans la puberté clinique).

Cependant, les autres signes traduisent l'insuffisance de l'anto-hypophyse, insuffisance globale de toutes les hormones actuellement connus, et nous pouvons parler de panhypopituitarisme pré-pubertaire.

Il demeure le problème de l'étiologie de ce panhypopituitarisme. Il ne s'agit certainement pas d'une tumeur hypophysaire et nous pensons, avant tout, au crânio-pharyngiome, en raison :

- de l'absence de syndrome focal,
- de l'intégrité du fond d'œil et du champ visuel,
- de l'aspect normal des radiographies de la selle turcique.

..Aucun traumatisme n'est invoqué.

Il n'y a aucun antécédent de toxi-infection sévère, pas d'encéphalite épidémique.

Une arachnoïdite basilaire, une méningo-encéphalite latente ne sont pas retenues en raison de l'examen normal du liquide céphalo-rachidien.

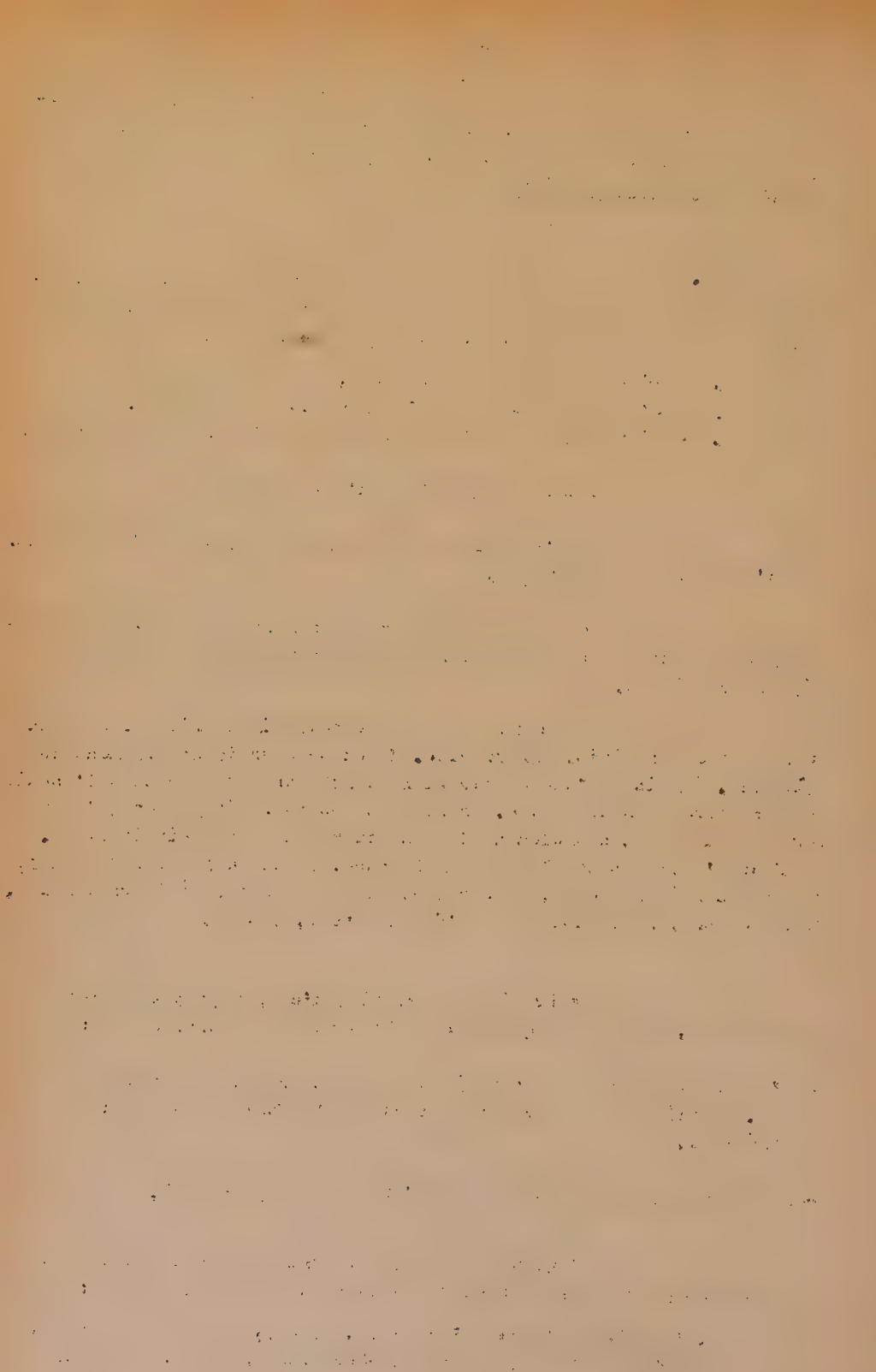
De nombreux cas de panhypopituitarisme fonctionnel sont restés sans étiologie précise. Il en sera vraisemblablement de même ici, à moins qu'une explication puisse être trouvée dans l'anémie des premiers mois de la vie, anémie dont on pourrait penser qu'elle est la cause et non seulement la conséquence de l'hypopituitarisme. Il faut l'anoxie possible de la naissance. Quant au facteur familial, les parents étant de taille normale, il se résumerait à la croissance, lente et prolongée au-delà de l'âge habituel, du père.

Arrivé à la conclusion d'un panhypopituitarisme fonctionnel, se pose la question de la conduite du traitement :

- l'administration de 6 injections de Gonadotrophine chorionique à 1.000 unités a été prescrite lorsque l'enfant est sorti de l'hôpital.
- le traitement par extraits thyroïdiens a été poursuivi.

L'enfant est revu à la fin du mois de Juin 1958 pour une première appréciation des résultats de ce traitement :

- le gain de taille n'est que de 1 cm., mais les effets du traitement ne se sont peut-être pas encore entièrement



manifestés, la gonadotrophine agissent par relai sur la sécrétion d'androgènes anabolisants.

Ne disposant pas actuellement d'extraits hypophysaires actifs, il faut cependant essayer de faire grandir cet enfant et lui donner quelques caractères de virilité, souhaitables, ne serait-ce que sur le plan psychologique.

L'extrait thyroïdien sera poursuivi. S'il n'a pas eu de résultats importants sur la taille, il a déjà contribué à rendre l'enfant plus éveillé, à améliorer son travail scolaire. Il est bien toléré à la dose de 5 cg. par jour, pendant cinq semaines par mois.

Comme il convient d'être prudent dans l'administration de gonadotrophines pour ne pas bloquer la réponse hypophysaire, on attendra 6 semaines avant de refaire 12 nouvelles injections de gonadotrophine chorionique à 1.000 Unités.

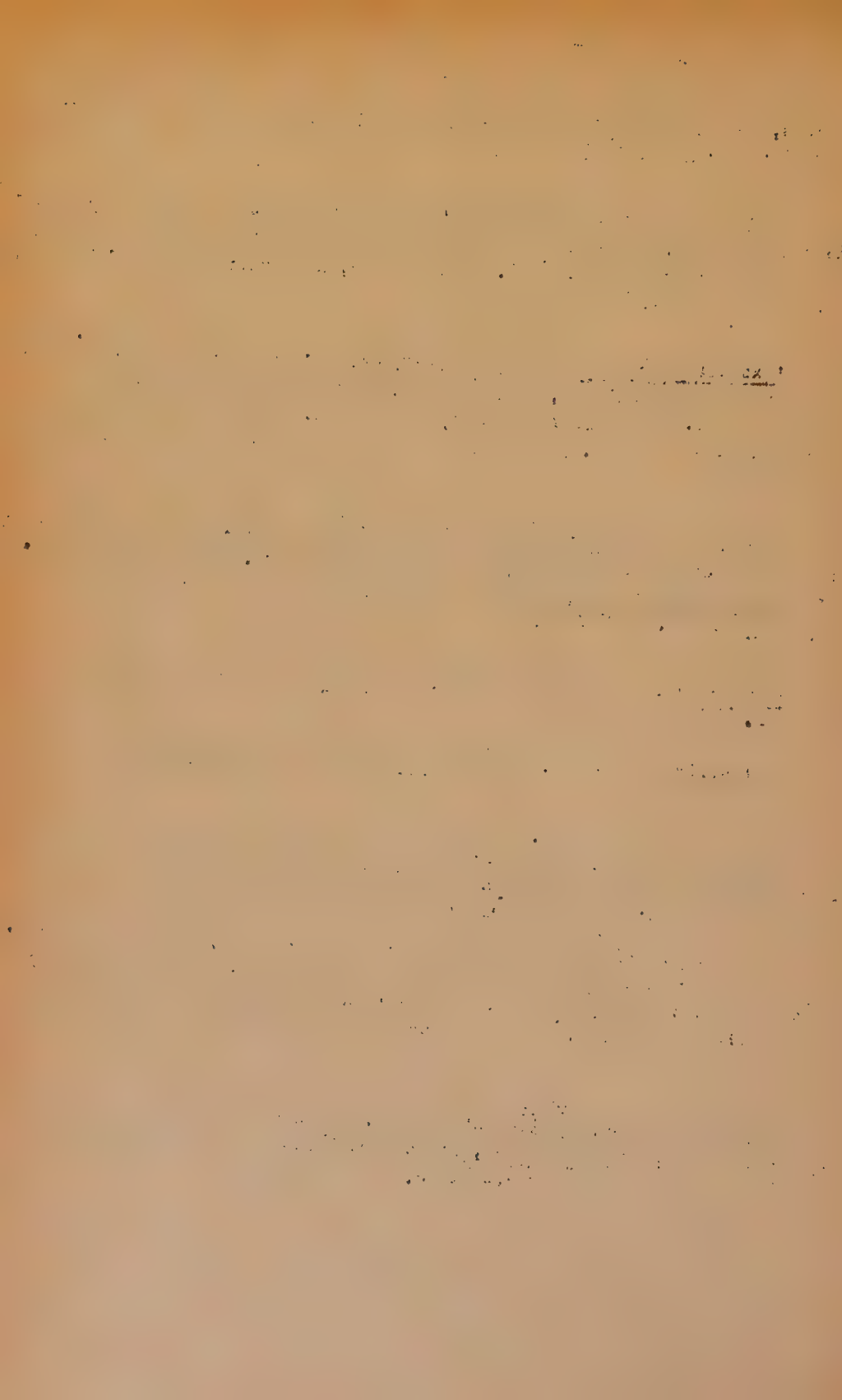
On associera, à tout effet, 2 cg. de poudre d'hypophyse par jour.

On prescrira, en outre, de la vitamine B 12 et du fer.

Ce n'est que si ce traitement ne donne pas de résultats suffisants que l'on emploiera les androgènes, tout en connaissant bien les risques qu'ils font courir :

- blocage hypophysaire si on les emploie à trop fortes doses,
- et surtout soudure des cartilages de conjugaison, marquant l'arrêt de la croissance, alors que l'on est en droit d'espérer, chez ces sujets, une croissance très lente mais prolongée.

C'est pourquoi le traitement androgénique ne sera employé qu'en dernier, à doses prudentes, et en surveillant l'aspect radiologique des cartilages de conjugaison.



CONCLUSIONS

Le panhypopituitarisme pré-pubertaire, qui ne relève d'aucune étiologie précise et que l'on peut qualifier de primitif, idiopathique, est d'une extrême rareté.

Comme chez l'adulte, le tableau est dominé par le retentissement, sur les glandes endocrines périphériques, du déficit en stimulines hypophysaires.

Ainsi, on retrouvera des signes d'insuffisance :

- thyroïdienne,
- surrénale
- et gonadique, ces derniers à la période pré-pubertaire seulement.

Très spécial à la forme de l'enfant, est le retentissement sur la croissance, qui réalise l'infantilo-nanisme harmonieux. Les retards statural, osseux et dentaire évoluent parallèlement, ce qui distingue cette forme d'autres infantilismes, tel celui d'origine thyroïdienne.

Il n'y a pas de retard intellectuel appréciable, mais plutôt un certain degré de puérilisme dans le comportement.

Certains symptômes, moins directement endocriniens, méritent d'être soulignés :

- les troubles du métabolisme glucidique, traduits essentiellement par un aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée.
- les signes hématologiques
 - anémie,
 - neutropénie,
 - éosinophilie.

Le diagnostic de panhypopituitarisme idiopathique ne peut être porté que sur l'absence de composantes étiologiques et, en particulier, absence de crânio-pharyngiome, étiologie la plus fréquente chez l'enfant.

Le traitement présente de nombreux points communs avec celui de l'adulte et comprend :

- les extraits thyroïdiens à petites doses, car ils ne sont pas toujours bien supportés, et ont pu être à l'origine d'une aggravation de l'insuffisance surrénale ;
- la cortisone, qui permet de mieux tolérer les extraits thyroïdiens, mais les doses doivent rester très faibles, pour ne pas contrarier la croissance ;
- les gonadotrophines et les hormones sexuelles qui doivent être administrées avec prudence, à faible dose et sous surveillance. En effet, si leur action excitatrice hypophysaire est souhaitable, il ne faut pas méconnaître le risque d'un blocage hypophysaire ou d'une soudure des cartilages de conjugaison.

=====

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de
PARIS :

J. SARRAILH

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE
de PARIS :
L. BINET

Le PRESIDENT de la THESE :
J. BERNARD

On the 1st of January 1881, the first of the year, the weather was very cold and the wind was very strong. The snow was very deep and the ice was very thick. The people were very busy and the work was very hard.

The 2nd of January was a very cold day. The wind was very strong and the snow was very deep. The people were very busy and the work was very hard.

The 3rd of January was a very cold day. The wind was very strong and the snow was very deep. The people were very busy and the work was very hard.

The 4th of January was a very cold day. The wind was very strong and the snow was very deep. The people were very busy and the work was very hard.

The 5th of January was a very cold day. The wind was very strong and the snow was very deep. The people were very busy and the work was very hard.

THE 6TH OF JANUARY 1881

THE 7TH OF JANUARY 1881

THE 8TH OF JANUARY 1881

THE 9TH OF JANUARY 1881

The 10th of January was a very cold day. The wind was very strong and the snow was very deep. The people were very busy and the work was very hard.

B I B L I O G R A P H I E

ALBEAUX-FERNET (M.), DANIEL (J.), BERTON (J.), CELINET (M.).
Diagnostic et traitement des infantilismes
Semaines Hop. Paris 1950, 26, n° 85, p. 4389.

ALBEAUX-FERNET (M.), CHABOT (J.), DESHAYES (P.), CELINET (M.) et
ROMANI (J.P.).
Nanisme, infantilisme et retard pubertaire.
Sem. Hop. Paris 1956, 32, n° 70, p. 3667.

BAUDOIN (A.)
Les tumeurs de l'hypophyse et de la région hypophysaire.
Rev. Prat. 1953, 31, p. 2317.

BENARD (H.), RAMBERT (P.), CRUZ-HORN (A.)
Insuffisance hypophysaire
Rev. Prat. 1953, 31, p. 2279.

BERTHAUX (X.)
Aspects de l'insuffisance hypophysaire
Franco Méd. 1954, 17, p. 15.

CHRISTIAENS (L.), DUBRULLE (P.), CLAEYS (C.), AMONDROU (C.), GRAILLES (M.).
Bases d'exploration et de traitement des dystrophies
endocriniennes chez les adolescents.
Thérapie 1956, XI, n° 6, p. 1208.

DECOURT (J.)
Les infantilismes, Eléments du diagnostic, indications
du traitement.
Sem. Hop. Paris 1947, 23, 45, p. 2734.

DECOURT (J.), MICHARD (J.P.).
Aspects cliniques et biologiques, diagnostic et traitement
de la grande insuffisance hypophysaire.
Rev. Prat. 1956, 20, p. 2203.

DECOURT (J.), MICHARD (J.P.), WEIL (B.), LOUCHART (J.)
Aspects endocriniens des crânio-pharyngiomes.
Sem. Hop. Paris 1956, 32, p. 767.

THE HISTORY OF THE

... ..

... ..

... ..

...

... ..

... ..

... ..

...

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

...

EVANS (H.M.).

Progrès récents dans nos connaissances sur les hormones
de l'hypophyse antérieure.
Science in progress 1947, 10, p. 315.

EVANS (H.M.).

Substance anté-hypophysaire stimulant l'érythropoïèse.
Ann. Endocrinol. 1953; p. 551.

GENNES (H. de).

Traité d'endocrinologie.
Masson Edit.

GENNES (H. de), DREYFUS (B.), LEPRAT (J.), BRICAIRE (H.), TOURNEUR (R.).

Expiration de la moëlle osseuse, notamment par la méthode
de l'hématocrite médullaire, dans diverses endocrinopathies.
Ann. Endocrinol. 1957, 18, p. 134.

HORSTMANN (P.).

Nanisme.
Acta Endocrinol. Sup. 5, 1949.

JANIN (G.).

Infantilisme type Loraïn.
Thèse Paris 1951, n° 466.

KLOTZ (H.P.).

Classification et traitement des infantilismes endocriniens
Paris Méd. 1951, 16, 23, p. 301.

LEPRAT (J.).

Les infantilismes.
Franco Méd. 1953, 7, p. 5.

LICHTWITZ (A.), THIERRY (F.), PARLIER (R.), DELAVILLE (M.).

Les hormones génitales et le cartilage de conjugaison.
Sem. Hop. Paris 1951, 27, n° 6, p. 247.

LICHTWITZ (A.).

Examen clinique et traitement des infantilismes.
Sem. Hop. Paris 1953, 29, n° 45, p. 2357.

MAHAUX (J.).

Le rôle du principe hypophysaire thyroestimulant.
Acta Clin. Belgica 1949, 4.

PLAUT (A.)

Nécrose hypophysaire au cours des autopsies systématiques,
Am. Journ. Path. 1952, 28, p. 883.

QUERIDO (A.), STANBURY (J.B.).

Différents types d'hypothyroïdie différenciés par la
réponse à la T.S.H.
Journ. Clin. Endocrinol. 1950, 10, p. 1192.

WILKINGS (L.).

Diagnostic et traitement des maladies endocriniennes dans
l'enfance et l'adolescence.

